

Klinische Prüfung
von Trazodone bei der Behandlung
endogen depressiver Patienten

Eine Verlaufsuntersuchung unter Einsatz
psychopathometrischer Testverfahren

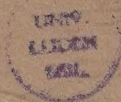
von

Claudia Elisabeth Ott geb. Mayer

aus

Düsseldorf

Diss. Erlangen
1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0002

Aus der Neurologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. H. Daun

Klinische Prüfung von Trazodone bei der Behandlung endogen depressiver Patienten

Eine Verlaufsuntersuchung unter Einsatz
psychopathometrischer Testverfahren

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

EROT 1992.3 S vorgelegt

von

Claudia Elisabeth Ott geb. Mayer

aus

Düsseldorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H. Daun

Tag der mündl. Prüfung:

26. Sep. 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturbericht:	
2.1. Zur Entwicklung und Anwendung psychometrischer und psychopathometrischer Verfahren in der Psychiatrie	5
2.2. Klinische Studien zur Wirkung von Trazodone (Thombran [®])	15
2.3. Probleme bei der Effizienzprüfung von Psychopharmaka, insbesondere von Antidepressiva	20
3. Fragestellung und Hypothesen der Untersuchung:	
3.1. Fragestellung	25
3.2. Hypothesen	26
4. Methodik:	
4.1. Beschreibung der Stichprobe	29
4.2. Versuchsanordnung: Medikation und Testverfahren	34
4.3. Darstellung der psychopathometrischen Tests:	
4.3.1. Leistungsverfahren	37
4.3.2. Die syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen	44
4.3.3. Angst-Aggressions-Skala	51
4.3.4. Befindlichkeitsskala BS/BS'	53
4.3.5. HAMILTON-Depressions-Skala	55

	Seite
4.4.	Statistische Verfahren:
4.4.1.	Medianverläufe der Testwerte 57
4.4.2.	WILCOXON/WILCOX-Test, U-Test 58
4.4.3.	Konfigurations-Frequenz-Analyse 59
	3.1. Folgedifferenzen-KFA
	3.2. Mediandifferenzen-KFA
	3.3. Differenzen zum Ausgangswert
4.4.4.	Analyse von Verlaufstypen durch Anpassung orthogonaler Polynome 63
5.	Ergebnisse:
5.1.	Vergleich der Testwerte (Mediane) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten 69
5.1.1.	Selbstbeurteilungsverfahren 69
5.1.2.	Leistungsverfahren 82
5.1.3.	Fremdbeurteilungsverfahren 88
5.2.	Ergebnisse der Konfigurations-Frequenz-Analysen 97
5.3.	Ergebnisse der Analyse der Verlaufstypen durch orthogonale Polynome 106
5.4.	Ergebnisse der Suche nach "Respondern" 113
5.5.	Physiologische Daten und Laborwerte 120
5.6.	Nebenwirkungen 122
5.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse 124
6.	Diskussion der Ergebnisse 128
7.	Zusammenfassung der Untersuchung 138

LITERATURANGABEN

140

ANHANG

154

1. Graphische Darstellung der Lage der Patienten zu den 5 Zeitpunkten in einem von LtD und EDS gebildeten System
2. Konfigurations-Frequenz-Analysen der Testdaten
 1. HAMILTON-Depressions-Skala
 2. BS/BS`nach v. ZERSSEN
 3. Angst-Aggressions-Skala
 4. SasM
 5. SVF
3. Prüfung des Unterschieds unabhängiger Variabler bei den Patienten-Gruppen I und II
4. Verwendete Tests

HAMILTON-Depressions-Skala
ZN, BN
LtD
BS/BS`
Syndromspezifische Selbsteinschätzungs-Skalen
MWT-B
Angst-Aggressions-Skala

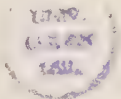
1. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über eine klinische Studie berichtet, die in der Zeit von Juli 1979 bis Juni 1980 in der Universitäts-Nervenklinik Erlangen durchgeführt wurde.

Es sollte die Wirksamkeit einer neuen psychotropen Substanz (Trazodone) bei endogen depressiven Patienten während einer dreiwöchigen Behandlung - zehn Tage Infusionstherapie, anschließend perorale Medikation - untersucht werden. Zur Objektivierung und Quantifizierung des Behandlungseinflusses wurden an fünf Tagen mehrere psychometrische und psychopathometrische Leistungs-, Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsverfahren eingesetzt. Bei einer Subpopulation von sieben Patienten wurden während der Behandlung an mehreren Tagen Plasmaspiegelbestimmungen der Prüfsubstanz durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in einer anderen Arbeit (OTT, G., 1983) referiert.

Da diese Arbeit die Gebiete der Depressionsforschung wie der Psychopathometrie berührt, soll einleitend kurz aus beiden berichtet werden.

Nach der Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Imipramin durch KUHN vor zwanzig Jahren wurden dieses und ähnliche trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Nortriptylin, Trimipramin etc.) in der Behandlung der endogenen Depression führend und lösten die vorher verwendeten Therapieformen (Insulin- und Cardiazol-Schock-Behandlung, Elektrokrampfbehandlung) ab. In den letzten zehn Jahren wurden nun einige antidepressiv wirkende Substanzen entwickelt, die sich in ihrer chemischen Struktur und ihren biochemischen und pharmakologischen



Eigenschaften von den trizyklischen Antidepressiva unterscheiden (MATUSSEK, N. & GREIL, W., 1977). Die neuen Substanzen sind tetrazyklisch (Maprotilin, Mianserin) oder nicht klassifiziert (BENKERT, O. & HIPPIUS, H., 1980, S. 11). Zu den nicht einheitlich klassifizierbaren Antidepressiva gehören Nomifensin, Viloxazin, Danitracen und die in dieser Studie geprüfte Substanz Trazodone. Trazodone ist ein Triazolo-Pyridin-Derivat mit der Summenformel $C_{19}H_{22}N_5OCl \cdot HCl$ und dem Molekulargewicht 408.33. Über seine pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wird in der Arbeit von OTT, G. (1983) berichtet. Bei gleich guter Wirksamkeit wie die Standard-Antidepressiva rufen die neuen Mittel wesentlich seltener die vegetativen Nebenwirkungen der alten Substanzen hervor, da sie kaum oder keine anticholinergen Eigenschaften aufweisen. Mianserin, Danitracen und Trazodone verfügen über eine zentrale Antiserotonin-Aktivität.

Nachdem die Noradrenalinhypothese der Depression bisher weder widerlegt noch bestätigt werden konnte und nachdem aufgrund der Erfahrung, daß auch die neuen, nicht trizyklischen Substanzen antidepressiv wirksam sind, andere Theorien aufgestellt wurden, soll in dem hier gegebenen Rahmen auf eine Erörterung der bekannten Hypothesen über die Depressionsentstehung verzichtet werden. Statt dessen wird über die Arbeitshypothese des Entdeckers der hier geprüften Substanz, SILVESTRINI, berichtet. SILVESTRINI's Hypothese geht von der Beobachtung aus, daß Schmerzmittel wie Morphinum stimmungsaufhellend wirken. Er postuliert eine gemeinsame Grundlage körperlichen und seelischen Schmerzes. Der körperliche Schmerz gelangt bei Überschreiten der Schmerzschwelle ins Bewußtsein, während der seelische Schmerz über eine emotionale Integration unangenehmer Erfahrungen die Gemütsverfassung beeinflusst. Depression entsteht, wenn der für die emotionale Integration der un-

angenehmen Erfahrungen verantwortliche Mechanismus gestört ist (SILVESTRINI, B., 1978). Die Störung kann zum einen hervorgerufen werden durch ein Zuviel an unangenehmen Einwirkungen auf die Psyche: eine reaktive Depression kann die Folge sein. Zum anderen kann die Störung durch einen konstitutionellen Defekt ausgelöst werden, in dessen Folge es zu einer endogenen Depression kommen kann.

Die Arbeitshypothese der "pain-depression-equivalence"-Theorie wird durch das Wirkungsprofil von Trazodone gestützt: Trazodone kann zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden, da es neben der antidepressiven und leicht sedierenden auch eine ausgeprägte analgetische Aktivität aufweist. Die doppelte Wirkung von Analgetika könnte durch eine Erhöhung der Schmerzschwelle (Wirkung auf körperliche Schmerzen) und eine Abschirmung der Psyche gegenüber unangenehmen Reizen (Wirkung auf psychischen Schmerz) erklärt werden. Von dieser Überlegung ausgehend könnten Schmerzmittel Ausgangssubstanzen für die Entwicklung neuer Antidepressiva sein (KLEIN, D. F., 1976; POHLMEIER, H., 1980).

Die Psychopathometrie ist ein interdisziplinäres Arbeitsgebiet, auf dem Psychiater, Psychologen und Soziologen zusammenarbeiten können (WIECK, H. H., 1977). Psychopathometrische Testverfahren werden auf der Grundlage neuropsychiatrischer Modelle entwickelt (LEHRL, S., 1979) und nach erfolgter ärztlicher Diagnosestellung zur Schweregradmessung der Krankheitssymptome eingesetzt. Es handelt sich also weder um psychodiagnostische Verfahren noch um psychometrische Tests, die zur Zustandsbestimmung relativ überdauernder normaler psychischer Funktionen dienen,

sondern um Methoden, die den Ausprägungsgrad psychopathologischer Erscheinungen, die sich relativ schnell verändern können, objektiv erfaßbar machen. Psychopathometrische Tests können Leistungs-, Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsverfahren sein. Wegen ihrer Kürze und leichten Anwendbarkeit, die ganz im Gegensatz zu den meisten psychodiagnostischen und psychometrischen Tests steht, eignen sie sich hervorragend für den Einsatz bei klinischen Studien wie der hier durchgeführten. Da im Verlaufe der Arbeit noch ausführlich auf die verwendeten Verfahren einzugehen sein wird, erübrigt sich an dieser Stelle eine weitere Erörterung.

2. LITERATURBERICHT

2.1. ZUR ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG PSYCHOMETRISCHER UND PSYCHOPATHOMETRISCHER VERFAHREN IN DER PSYCHIATRIE

Schon am Ende des letzten Jahrhunderts war ein gewisses Interesse der Psychiatrie an psychologischen Testverfahren festzustellen. Dieses Interesse wurde getragen von der Einsicht einiger Psychiater, daß das damals geübte Vorgehen bei der Diagnostik psychopathologischer und psychiatrischer Zustandsbilder zu uneinheitlich und unsystematisch sei und daß die Diagnosen oft aufgrund zufälliger Beobachtungen erstellt und durch einen Selektionsprozeß (Ausklammern der die Diagnose in Frage stellenden weiteren Beobachtungen) festgeschrieben würden (SOMMER, R., 1899; nach ARNOLD, K., 1979). Auch KRAEPELIN bemängelte das diagnostische Vorgehen seiner Zeit: "Die Untersuchung des psychischen Zustandes pflegt daher auch für gewöhnlich in keiner Weise von irgendwelchen Zahlen und Maßbestimmungen Gebrauch zu machen, sie begnügt sich vielmehr mit der primitivsten Art der Beobachtung und mit dem einfachsten psychologischen Experiment, der Stellung von Fragen; sie hält sich in ihrem Gang nicht an ein vorher bestimmtes Schema, sondern sie schreitet systemlos vom unmittelbar Vorliegenden und Auffallenden zum Verborgenen und schwer Auffindbaren fort." (KRAEPELIN, E., 1893, S. 179). Aus diesem Grunde wurde schon damals die Forderung nach Entwicklung objektiver, d.h. vom Untersucher unabhängiger und damit vergleichbarer Methoden laut. Die ersten psychologischen Testverfahren wurden also durch Anregungen aus der Psychiatrie entwickelt; sie sollten den Zweck erfüllen, psychiatrische Diagnosen objektivierbar und vergleichbar zu machen. Die zahllosen psychometrischen

Verfahren und Tests, die in der Folge auf den Gebieten der Intelligenz- und Persönlichkeitsdiagnostik sowie der Psychopathologie und Psychiatrie entwickelt wurden, konnten diese Aufgabe aber nur zum Teil erfüllen.

Von KRAEPELIN ging der Anstoß aus, Verfahren zu entwickeln, die in der Klinik, am Krankenbett einsetzbar sein sollten. Er führte mit seinem Arbeitskreis umfangreiche Untersuchungen zur geistigen Leistungsfähigkeit durch (KRAEPELIN, E., 1896), von denen heute noch der PAULI-Test in der psychologischen Diagnostik als modifizierte Form der KRAEPELIN'schen Rechenprobe erhalten ist. Die Untersuchung Gesunder sollte als Maßstab für die Ergebnisse bei Kranken dienen (der Grundgedanke einer Normierung von Tests), da er erkannte, daß die bei gesunden Probanden anwendbaren Methoden nicht ohne weiteres für Kranke geeignet seien. Die Untersuchungen waren geleitet von dem Bestreben, umfassende Ergebnisse über psychische Funktionen und Leistungen bei Gesunden und "Geisteskranken" zu sammeln. Ihr Ziel sollte sein, psychiatrische Symptome und Syndrome anhand der mit den Testverfahren ermittelten Minderungen psychischer Funktionen (im Vergleich zu den Gesunden) objektiv zu beschreiben.

Wenn auch dieser Ansatz damals nicht konsequent weiterverfolgt wurde, teils wegen mangelnder statistischer Methoden, teils weil die Untersuchungen nur Erkundungsexperimente waren, teils wegen massiven Widerstands anderer Psychiater, die sich gegen eine "Kurven-Psychiatrie" aussprachen (siehe dazu aber NÄCKE, P., 1904), so sind doch Parallelen zu sehen zwischen den damaligen anfänglichen Bemühungen und dem heutigen Ansatz der Psychopathometrie. Auch die Psychopathometrie beschäftigt sich mit der

Konkretisierung der Funktions- und Leistungsminderung bei psychisch Kranken. "Psychopathometrie meint die objektiv verbindliche Messung der Störungsgrade psychopathologischer Erscheinungen" (KINZEL, W., 1975). Der Begriff "Psychopathometrie" wurde 1964 in die Literatur eingeführt (WIECK, H. H. & STÄCKER, K.-H., 1964) und erschien 1967 zum ersten Mal im Titel einer wissenschaftlichen Veröffentlichung (WIECK, H. H., 1967). Die Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet wurden 1959 - Entwicklung des "Syndromtestes" (in: BÖCKER, F. & KINZEL, W., 1969) begonnen und seit 1967 in Erlangen intensiv fortgesetzt: in der nach WIECK benannten neuen Erlanger Schule wurden die Erfahrungen und Forschungsergebnisse der Psychopathometrie der Funktionspsychosen vervollständigt und für weitere Gebiete der Psychopathologie und Psychiatrie (so z.B. für die Depressionsforschung) nutzbar gemacht (WIECK, H. H., 1977, S. 82 - 102; WIECK, H. H. (Ed.), 1973; WIECK, H. H., 1972).

Die Entwicklung psychopathometrischer Verfahren ist aus verschiedenen Gründen schwierig:

- Die Testsituation, in der psychopathometrische Verfahren zur Anwendung gelangen, ist grundsätzlich anders als bei psychometrischen Tests, die zur Diagnostik bei Gesunden eingesetzt werden. Die Tests werden in der Klinik, meistens am Krankenbett, bei teils stark durch ihre Krankheit beeinträchtigten Patienten durchgeführt, weshalb mit Störeinflüssen verschiedener Art zu rechnen ist, die sich auf das Testergebnis auswirken können. Daraus ergibt sich die Forderung nach Robustheit der Tests gegenüber Störungen von außen (Testsituation) und von seiten des Patienten (Motivation, Beeinträchtigung durch die Krankheit und den Krankenhausaufenthalt).

- Psychopathometrische Tests müssen patientengerecht gestaltet sein, d.h. sie müssen beim im Bett liegenden Patienten abnehmbar sein, sowie leicht verständlich und wenig belastend für den Kranken. Dazu gehört z.B. auch, daß die Schrift bei Selbstbeurteilungsskalen groß und deutlich ist (alte Patienten, Patienten mit Akkomodationsstörungen durch Antidepressiva). Die meisten herkömmlichen psychometrischen Tests sind nicht patientengerecht, vor allem auch, weil sie zu lang sind und schon deshalb unzumutbare Anforderungen an Aufmerksamkeit und Durchhaltevermögen der Patienten stellen.
- Aus diesem Grunde ist eine weitere Forderung an psychopathometrische Tests die nach Ökonomie. Die Tests sollen kurz sein, wiederholbar (besonders wichtig bei klinischen Studien zum Therapieverlauf), sowie anwendungs- und auswertungsökonomisch. Sie sollen durch Hilfspersonen abgenommen und ausgewertet werden können, bzw. bei weniger beeinträchtigten Patienten sollen die Selbstbeurteilungsskalen ohne Testleiter durchführbar sein.
- Ein grundlegender Unterschied zwischen psychometrischen und psychopathometrischen Tests liegt darin, daß mit jenen ein relativ überdauernder psychischer Befund, z.B. Intelligenz oder habituelle Angstbereitschaft, erhoben wird, die psychopathometrischen Tests dagegen per definitionem einen sich verändernden Zustand, den jeweils vorliegenden Schweregrad der Erkrankung, messen sollen. Aus dieser Aufgabenstellung ergeben sich Auswirkungen für die Testkonstruktion, insbesondere hinsichtlich Reliabilität und Validität. Da eine Erörterung testtheoretischer Prinzipien und Fragen der Testkonstruktion den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschreitet, sei

auf die entsprechende Literatur verwiesen, insbesondere LEHRL, S., 1979; daneben LEHRL, S., 1973; LEHRL, S., BAER, R. & RÖTH, F.G., 1975; WIECK, H. H., 1977.

Die psychopathometrischen Tests sind Kurztests. Damit erfüllen sie nicht nur die Forderung nach Ökonomie und geringer Belastung für den Patienten. Die theoretische Begründung für die Erstellung von Kurztests ergibt sich aus dem Gesetz der "homogenen Syndromdynamik" (WIECK, H. H., 1977, S. 261): bei der endogenen Depression wie bei der Funktionspsychose besteht eine homogene Syndromdynamik. Dies bedeutet z.B. bei der Depression, daß die Schwere des Gesamtsyndroms dem Störungsgrad der einzelnen Syndromreihen: depressive Elementargefühle, Gefühlsverarmung, körperliche Mißempfindungen und vegetative Funktionsstörungen entspricht. Der Schweregrad der Hemmung verläuft also beispielsweise parallel zum Ausmaß des Gesamtsyndroms. Daher läßt sich der Schweregrad der Depression durch den "Hemmungstest", bzw. seine Weiterentwicklung, den Leistungstest für endogene Depression, messen (LEHRL, S., 1972; ERZIGKEIT, H., 1973). Die intraindividuelle Gültigkeit des Gesetzes der homogenen Syndromdynamik ermöglicht Testkürzungen (LEHRL, S., 1973) und damit ökonomische psychopathometrische Verfahren. Da sich verschiedene Symptome in der gleichen Richtung verändern, besteht eine Redundanz der Meßvariablen. Für die Verlaufskontrolle der Erkrankung bzw. der Therapie benötigt man nicht alle Variablen, es genügt, wenn einige charakteristische Merkmale erfaßt werden (LEHRL, S. & GALSTER, J. V., 1976). Die Verkürzung der Testverfahren hat eine von der Methodik bestimmte Grenze: mit der Abnahme des Umfanges an Meßvariablen, d.h. mit Verminderung der Testitems oder Subtests, wächst der Meßfehler, wodurch ein Reliabilitätsverlust entsteht. Die Grenze der Kurztests liegt bei etwa

5 - 10 Minuten Testdauer, das entspricht etwa dem Umfang der in Erlangen entwickelten Verfahren.

Die Validität psychopathometrischer Kurztests ist im Gegensatz zu herkömmlichen Vorstellungen höher als sie es bei einem längeren Verfahren sein kann. Anders als bei psychometrischen Tests, die bei Gesunden angewendet werden, bringt eine Testverkürzung einen Validitätszuwachs: die psychischen Funktionen bei psychiatrischen Patienten wechseln rasch, da die Patienten ermüden, unkonzentriert werden und schnell psychisch gesättigt sind. Darüber hinaus verändern sich die zu messenden Variablen ebenfalls schnell, z.B. die depressive Stimmung im Tagesverlauf oder das Durchgangssyndrom bei Alkohol- bzw. bei Barbituratintoxikation. Je kürzer also der Test, desto valider mißt er den sich schnell verändernden Zustand (s.a. LEHRL, S. et al., 1975).

Die Anwendung psychopathometrischer Tests kann wegen der Vielzahl der hierzu schon vorliegenden Untersuchungen nur an einigen Studien exemplarisch dargestellt werden.

Gebiete, auf denen die psychopathometrische Forschung betrieben wird, sind neben der Erfassung von Intelligenzminderungen durch frühkindliche Hirnschäden und der Psychopathometrie von Funktionspsychosen die Messung von organischen Wesensveränderungen im Alter und die Quantifizierung des Schweregrades von Depressionen, sowie in letzter Zeit die Untersuchung psychovegetativer Allgemeinstörungen und schizophrener Psychosen (WIECK, H. H., 1979; BLAHA, L., 1980).

In einer psychopathometrischen Verlaufsuntersuchung zur Wirkung von Vincamin auf die psychopathologischen Störungen nach Hirnkontusion (FUCHS, H.-H. et al., 1978) wurde neben verschiedenen physiologischen Messungen und dem klinischen

Arzturteil die Funktionspsychose-Skala B dreimal täglich zur Schweregradmessung der traumatischen Funktionspsychose eingesetzt. Diese Skala (LEHRL, S. & FUCHS, H.-H., 1977) wird bei schweren Funktionspsychosen (schweres DS, alle Schweregrade der Bewußtseinstrübung bis zur Bewußtlosigkeit) eingesetzt. Sie erfaßt Kommunikations- und Orientierungsstörungen sowie das Ausmaß der neurologischen Komasyndromatik. Wegen ihrer Kürze und einfachen Handhabung ist sie besonders für Verlaufsuntersuchungen geeignet. Es zeigte sich aus den psychopathometrischen Ergebnissen und dem Arzturteil, daß eine hochdosierte Vincaminbehandlung günstige Auswirkungen auf die neurologischen und psychopathologischen Störungen hatte.

Zur Messung der Störungen, die sich zwei bis vier Jahre nach einem Hirntrauma als "Defektsyndrom" manifestieren können, wurde der Defekttest (KINZEL, W., 1975, 1979) entwickelt. Er besteht aus einem Fragebogen mit vier Subtests und einer Leistungsprobe mit zwei Untertests. Dieses Verfahren ist nicht nur wertvoll bei der Beurteilung postkontusioneller Defektzustände, z.B. im Rahmen eines Gutachtens, sondern es eignet sich auch für die Therapieerfolgskontrolle hirnarteriosklerotisch bedingter zerebraler Hypoxidosen, bei denen es sich als wesentlich erweist, zwischen reversiblen Funktionspsychosen und irreversiblen Defektsyndromen zu unterscheiden (BLAHA, L., 1978).

Der Syndrom-Kurztest (ERZIGKEIT, H., 1977) eignet sich zur zuverlässigen Erfassung der leichteren Funktionspsychose im Bereich zwischen Normalzustand und leichter Bewußtseinstrübung. Der Test besteht aus neun Subtests

(Testdauer zwischen 10 und 15 Minuten) und liegt in fünf Parallelförmigkeiten vor, wodurch er gut für mehrmalige tägliche Messungen ohne Lerneffekt einsetzbar ist.

Eine Untersuchung, in der der Syndrom-Kurztest zusammen mit verschiedenen anderen psychopathometrischen Verfahren (BS/BS Funktionspsychose-Skala-B, Defektttest, MWT-B, syndromspezifische Selbstbeurteilungsskalen) eingesetzt wurde, führten BLAHA und andere 1979 durch. Die Studie war als Doppelblinduntersuchung (Nicergolin vs. Placebo) über zwölf Wochen angelegt und erfaßte 56 stationäre Alterspatienten mit Funktionspsychosen. Die Teilauswertung von Patienten mit leichteren Durchgangssyndromen erwies eine Überlegenheit des Medikaments gegenüber Placebo, die sich in besseren Ergebnissen im Syndrom-Kurztest und in den Selbstbeurteilungsskalen zeigte.

Die Bedeutung von psychopathometrischen Selbsteinschätzungs- und Leistungsverfahren zur Quantifizierung des Schweregrades von Funktionspsychosen läßt sich auch auf die Meßverfahren bei der zylothymen Depression übertragen. In einer Untersuchung normaler und depressiver Patienten mit dem LtD, der EDS, der BS/BS und einem standardisierten Arzturteil fanden GALLWITZ & LEHRL (1978), daß durch die genannten psychopathometrischen Tests eine gute Trennung zwischen gesunden und depressiven Patienten erzielt werden kann und daß die Kombination von Leistungs- und Beurteilungsverfahren die Effizienz der Schweregradmessung erhöht. Der LtD erwies sich als gleichwertig mit der EDS und der BS/BS. Die Untersucher fanden heraus, daß die Beurteilungsverfahren im Normalbereich und im Bereich der leichten Depression besser differenzieren als der LtD, während das Leistungsverfahren bei zunehmendem Störungsgrad besser als die Selbstbeurteilungsskalen differenzierte (s.a. LEHRL, S. et al., 1976; LEHRL, S. et al., 1978).

Depressionsskalen wurden auch bei Untersuchungen an Alkoholikern eingesetzt. SCHOLZ und andere (1980) untersuchten 33 Alkoholkranke mit der HAMBURGER-D-Skala und der EDS. Beide Skalen zeigten eine gute Übereinstimmung ihrer Ergebnisse, die sich während der Behandlung deutlich verbesserten. Sie erwiesen sich darüber hinaus hinsichtlich der Aufdeckung der depressiven Symptomatik als der klinischen Untersuchung überlegen. In einer anderen Studie (ARNOLD, K. & HEERKLOTZ, B., 1980) wurden bei Patienten mit alkoholbedingtem Durchgangssyndrom neben dem Syndrom-Kurztest die EDS, die Depressivitäts-Skala (ZERSSEN, D.v., 1976) und die BS/BS eingesetzt.

Bei der Prüfung von Tranquilizern hängt die Auswahl der einsetzbaren psychometrischen und psychopathometrischen Verfahren von den Variablen ab, die erfaßt werden sollen, z.B. Angst, Spannung, somatische Mißempfindungen (LEHRL, S. et al., 1979). Ausgehend von einem Modell des psychovegetativen Störablaufes (BLAHA, L. et al., 1978; BLAHA, L., 1980) wird empfohlen, mindestens ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches auch somatische Mißempfindungen und psychovegetative Störungen erfaßt, einzusetzen und zusätzlich ein Leistungsverfahren, mit dem aktuelle Intelligenzleistungen erfaßt werden. Die syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen, die zur Quantifizierung der endogenen Depression entwickelt wurden, kommen der Konzeption des psychovegetativen Störablaufes bisher am nächsten.

Die Erlanger Angstskala wurde mit anderen Verfahren (MWT-B, MPI-Persönlichkeitstest, Befindlichkeitsskala und Beschwerdenliste nach ZERSSEN, Orientierungsskala) in einer Untersuchung zur Therapie mit Dikalium-Chlorazepat (GALSTER, J. V. & BLAHA, L., 1979) eingesetzt, um die

Wirkung des Medikaments auf Angst, innere Unruhe und Spannung nichtpsychotischer Genese objektiv zu erfassen. Es zeigte sich, daß bei hoher Dosierung Unruhe, Spannung und Erregung nach einer Woche Behandlung deutlich abgenommen hatten, während sich die Angst erst zur dritten Behandlungswoche verminderte; die anxiolytische Wirkung setzte also erst später ein.

Auch zur Beziehung zwischen subjektiv empfundenem Schmerz und Persönlichkeit wurden Untersuchungen durchgeführt (CZISKE, R. et al., 1980). Dabei zeigte sich die gute Brauchbarkeit der Mehrdimensionalen Schmerzskala als Testinstrument zur Erfassung unterschiedlicher Qualitäten des empfundenen Schmerzes.

Eine psychopathometrische Untersuchung nach operativen Eingriffen an extrakraniellen Gefäßen wurde von GROBE et al. (1979) durchgeführt. Sie wollten die psychiatrische Symptomatik bei Verschlüssen der extrakraniellen Gefäße erfassen und verwendeten den MWT-B, den Syndrom-Kurztest, die EDS, SVF, SasM, Buchstaben-Lesen und -Nachsprechen, Zahlen-Nachsprechen und den d2-Test nach BRICKENKAMP. Die Patienten mit beidseitigen Gefäßverschlüssen waren weitaus häufiger psychisch auffällig als diejenigen mit einem einseitigen Gefäßprozeß; darüber hinaus häuften sich die psychischen Veränderungen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung. Die Patienten mit psychischen Auffälligkeiten klagten häufiger über depressive Störungen und allgemeine körperliche Mißempfindungen.

Psychometrische und psychopathometrische Verfahren sind, wie der kurze Literaturbericht zeigt, auf vielen Forschungsgebieten der Psychiatrie und Psychopharmakologie einsetzbar.

Die psychopathometrischen Kurztests sind besonders geeignet für Verlaufsuntersuchungen in der klinischen Psychopharmakologie, bei denen nach erfolgter Diagnosestellung in mehrmaligen Testungen die Veränderung der Symptomatik bzw. des Schweregrades der Erkrankung im Laufe einer Behandlung quantifiziert wird. Auch in der vorliegenden klinischen Studie zur Wirkung von Trazodone bei endogenen Depressionen wurden deshalb zur Verlaufsbetrachtung psychopathometrische Verfahren eingesetzt.

Da uns keine Untersuchung zur Wirkung von Trazodone bekannt ist, in der die gleichen psychopathometrischen Verfahren wie hier eingesetzt wurden, werden im folgenden Abschnitt einige Trazodone-Studien referiert, in denen psychometrische und psychopathometrische Verfahren angewendet wurden, die auch in unserer Untersuchung eingesetzt wurden.

2.2. KLINISCHE STUDIEN ZUR WIRKUNG VON TRAZODONE (THOMBRAN®)

In einer Multicenter-Studie (ECKMANN, F. et al., 1978) wurden Thombran und Amitriptylin im Doppelblindversuch an 66 Patienten mit endoreaktiven, reaktiven, neurotischen und Involutionsdepressionen verglichen. Die Behandlung dauerte 28 Tage, die Dosierung war in der ersten Woche dreimal eine Kapsel Thombran 50 mg/die bzw. dreimal eine Kapsel 25 mg Amitriptylin/die. Von der zweiten Woche an wurde die doppelte Dosis verabreicht. Im Laufe der Behandlung wurden fünfmal die HAMILTON-Depressionsskala und die BS/BS' nach v. ZERSSEN zur Beurteilung des Therapieerfolgs eingesetzt. Es ergab sich,

daß Thombran die depressiven Symptome genauso gut wie Amitriptylin beeinflusste. Die Verlaufskurven der Werte in der HAMILTON-Depressionsskala waren für beide Antidepressiva praktisch identisch.

Eine andere Doppelblindstudie Thombran versus Amitriptylin (LAPIERRE, Y. D., 1977) an 40 Patienten mit endogener Depression, bei der neben verschiedenen psychophysiologischen Untersuchungen auch psycho(patho)metrische Verfahren eingesetzt wurden, erbrachte folgende Ergebnisse: beide Medikamente führten zu einer deutlichen Besserung nach der ersten Behandlungswoche; der HAMILTON-Gesamtwert zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Präparaten. In der Self-Rating Depression Scale (SDS) zeigte sich eine Überlegenheit von Amitriptylin bei agitierten und von Trazodone bei gehemmten Patienten. Die Befindlichkeits-Skala nach v. ZERSSEN zeigte bei allen Patienten eine signifikante Besserung, die bei den gehemmten Thombran-Patienten am ausgeprägtesten war. Bei gleich hoher Dosierung beider Medikamente zeigte Trazodone eine deutliche Überlegenheit bei gehemmter Depression, während Amitriptylin bei Patienten mit agitierter Depression besser wirkte.

GERSHON und NEWTON (1978) prüften in einer Multicenter-Studie die Wirkung von Thombran gegen Imipramin und Placebo bei endogen depressiven Patienten. An psychometrischen Tests wurden die HAMILTON-Depressionsskala und ein "Symptomprofil für Depression" eingesetzt. Als gebessert wurden die Patienten angesehen, deren Punktzahl am Ende der vierwöchigen Behandlung sich um mindestens 50 % gegenüber dem Anfangswert vermindert hatte. Trazodone und Imipramin waren dem Placebo hochsignifikant überlegen, während zwischen beiden

Antidepressiva kein Unterschied festgestellt werden konnte. Bei der Patientengruppe, die Imipramin erhalten hatte, wurden wesentlich häufiger Nebenwirkungen beobachtet als bei den mit Trazodone Behandelten. Da bei Thombran anticholinerge Effekte nicht häufiger als bei Placebo auftraten, gegenüber 50 % anticholinergischer Nebenwirkungen bei Imipramin, heben die Untersucher die besondere Eignung von Thombran für die Behandlung älterer Patienten hervor.

In einer weiteren Doppelblind-Untersuchung zum Vergleich von Trazodone mit Imipramin bei 31 Patientinnen mit endogener oder endoreaktiver Depression (CASSANO, G. B. et al., 1974) wurden wöchentlich die HAMILTON-Skala und die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von OVERALL & GORHAM angewendet. Die statistische Analyse der Daten erwies keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der HAMILTON-Gesamtwert verbesserte sich signifikant bei allen Patienten, wobei die Imipramin-Gruppe sich etwas mehr besserte. Der schnelle Wirkungsbeginn von Trazodone auf die ängstliche und depressive Symptomatik wurde in einer Begleituntersuchung bestätigt: nach zwei Tagen trat bereits eine Besserung ein. Bei der Einzelbeurteilung der HAMILTON-Items zeigte sich eine stärkere selektive Wirkung von Trazodone auf die Symptome "depressive Stimmung", "Interesselosigkeit" sowie "psychische" und "somatische" Angst.

Bei einem Doppelblind-Vergleich von Trazodone versus Desipramin (AGNOLI, A. et al., 1974) sollte die Schnelligkeit des Wirkungseintritts geprüft werden. An Testverfahren kamen die HAMILTON-Depressionsskala und der "Rapid Index of Psychopharmacological Efficiency" am 0., 3., 7. und 15. Tag zur Anwendung. Es zeigte sich, daß die depressiven Symptome sich vom dritten Tag an besserten; beide Medikamente waren gleich wirksam, wobei Trazodone eine schnellere und bessere Wirkung auf Angstsymptome hatte. Bei einem Vergleich der Testergebnisse an den verschiedenen Tagen stellte

sich heraus, daß am dritten Tag einige Symptome bei der Trazodone-Gruppe schon gebessert waren, bei der Desipramin-Gruppe dagegen nicht. Am 7. und 14. Tag waren beide Substanzen gleich wirksam. Trazodone wirkte also auf einige Symptome schneller. Unter Desipramin verschlechterten sich die Angstsymptome um 22 %, während sie sich unter Trazodone um 67 % verbesserten.

JUNG (1979) untersuchte eine Gruppe von endogen, endo-reaktiv, neurotisch und involutiv depressiven Patienten, die durchschnittlich sechs Wochen mit Thombran behandelt wurden. Zur Wirksamkeitskontrolle wurden wöchentlich die ZERSSEN- und die HAMILTON-Depressionsskala abgenommen. Die Dosierung betrug anfänglich dreimal 50 mg/die und wurde bei einigen Patienten auf zwei- bis dreimal täglich 100 mg erhöht. Bei der Hälfte der Patienten zeigte sich ein guter Therapieerfolg, wobei die Wirkung bei den verschiedenen Diagnosen uneinheitlich war.

Die Wirkung und Verträglichkeit von Trazodone bei intravenöser Applikation wurde von PARIANTE (1974) an 20 schwer depressiven Patienten untersucht. Die Patienten erhielten zwei- oder dreimal täglich 100 - 200 mg Trazodone als Infusion; die intravenöse Behandlung wurde fortgesetzt, bis eine deutliche Besserung sichtbar war (7 - 21 Tage). An Testverfahren wurden die HAMILTON-Depressionsskala und die BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) eingesetzt. Auch bei dieser Untersuchung zeigte sich schon nach einer Woche eine erste Besserung, die in einer signifikanten Abnahme der Werte von 13 Symptomen in der HAMILTON-Skala und von 8 Symptomen in der BPRS ihren Ausdruck fand. Diese Tendenz setzte sich in der zweiten Behandlungswoche fort. Die Infusionsbehandlung mit Thombran erwies sich also als hoch wirksam bei schwerer Depression bei guter Verträglichkeit.

SAARMA et al. (1975) untersuchten die Wirkung von Trazodone bei 41 Patienten mit verschiedenen Depressionsformen bei oraler bzw. intravenöser Behandlung. Die Patienten erhielten entweder 200 mg/die oral über 5 - 6 Wochen oder 100 mg/die i.v. in einem Zeitraum von 5 - 15 Tagen. Anhand der Werte in der HAMILTON-Depressionsskala, der BPRS und anderer Beurteilungsverfahren wurde der Grad der Besserung objektiviert. Bei beiden Applikationsformen wurden die besten Ergebnisse bei endogener und psychogener Depression erreicht. Jüngere Patienten sprachen etwas besser auf die Therapie an, die insgesamt gut vertragen wurde. Bei gehemmten Patienten waren die therapeutischen Erfolge besser als bei ängstlichen. Als besonders positiv wurden der schnelle Wirkungseintritt des Medikamentes und die geringe Nebenwirkungsrate bewertet.

Über mehrere unkontrollierte und kontrollierte Studien mit Trazodone in Kanada bei depressiven, schizophrenen und geriatrischen Patienten (organisches Psychosyndrom), in deren Verlauf ebenfalls verschiedene psychiatrische Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt wurden, berichten BAN und andere (1974). ECKMANN & VOELKEL (1977) führten Doppelblindstudien zur Wirkung von Trazodone, Imipramin und Placebo durch, ohne dabei psychometrische Tests zur Wirksamkeitskontrolle einzusetzen.

In der Monographie über Trazodone (BAN, TH. A. & SILVESTRINI, B., 1974) bringt SAARMA einen Literaturbericht, in den auch die klinischen Untersuchungen mit Trazodone bei neurotischen und somatogenen Angstzuständen, in der Operationsvorbereitung, bei Schizophrenie und bei Alterspatienten eingegangen sind. Über den, im Gegensatz zu herkömmlichen Antidepressiva, augeninnendrucksenkenden Effekt von Thombran wurde von DANIELE & FIORE (1972) berichtet. KNOBEL (1973) schlägt eine Zusatz-

behandlung mit Trazodone bei psychosomatischen Erkrankungen mit vorherrschender depressiver Symptomatik vor.

Thombran eignet sich sehr gut zur ambulanten Behandlung Depressiver, weil es durch seine angstlösende und sedative Wirkung bei fast völligem Fehlen der Antriebssteigerung einen wesentlichen Vorteil gegenüber trizyklischen Antidepressiva bietet: das Suizidrisiko wird gesenkt, worin ein therapeutischer Vorteil dieser Substanz zu sehen ist (POHLMEIER, H., 1978). Auf die weiteren klinischen Anwendungsgebiete von Trazodone: Prämedikation vor chirurgischen, geburtshilflichen und urologischen Eingriffen, in der postoperativen Phase, bei Angstzuständen verschiedener Genese, in der Ophthalmologie, bei Neurosen und psychosomatischen Erkrankungen sowie in der Geriatrie soll im Rahmen dieser Literaturübersicht nicht näher eingegangen werden.

2.3. PROBLEME BEI DER EFFIZIENZPRÜFUNG VON PSYCHOPHARMAKA, INSBESONDERE VON ANTIDEPRESSIVA

Bei der klinischen Prüfung von Psychopharmaka ergibt sich fast zwangsläufig ein Konflikt zwischen klinischen Erfordernissen und Gesichtspunkten und den Anforderungen, die von Statistik und Methodenlehre an den Untersuchungsplan und die Auswertung gestellt werden. Die Forderungen beider Gebiete sind nicht selten konträr, erschweren den Fortschritt auf diesem Forschungsgebiet oder führen dazu, daß die Untersuchenden je nach eigener Interessenlage ein Gebiet über Gebühr bevorzugen. Die Frage, welchem Gebiet die größere Bedeutung zukomme, wird in der Literatur

zum Teil mit großem Engagement diskutiert: in einer neueren Publikation (ERZIGKEIT, H. et al., 1979) werden z.B. von einer Autorengruppe schwerwiegende Bedenken gegen die gängigen Vorgehensweisen bei den meisten Pharmakaprüfungen vorgebracht (IMMICH, H. & ECKMANN, F., 1978, S. 321 - 324). Die Autoren kritisieren, von ihrem Standpunkt als Methodenfachleute aus, grundlegende Fehler bei vielen klinischen Prüfungen, die von der Stichproben-erhebung über den Versuchsaufbau bis zur Auswertung gemacht werden. Ihre Ausführungen enden mit der Feststellung, daß "das größte Problem bei der Prüfung von Psychopharmaka offenbar der Störfaktor Psychiater" sei. Im gleichen Sammelband äußert sich ein anderer Autor zum Problem der Differenzen zwischen Forderungen der Statistik und klinischen Belangen kompromißbereiter und meint seinerseits: "Die Kenntnis und Anerkennung des Beitrages der Statistik zur empirischen Entscheidungsfindung kann ihren Instrumentcharakter nicht so ausweiten, daß ganze Fragenkomplexe von der Bearbeitung ausgeschlossen werden, bis sie adäquate Instrumente zur Verfügung stellt" (LEHMANN, E., 1978, S. 337). Im Einzelfall wird man versuchen müssen, zu einem Kompromiß zu kommen, bei dem klinische wie methodische Belange berücksichtigt werden.

Bei der vergleichenden Effizienzprüfung von Psychopharmaka lassen sich klinische Wirkungsunterschiede zwischen den großen Präparatkategorien leicht nachweisen. Die Schwierigkeiten beginnen bei dem Versuch, innerhalb der Präparatkategorien, z.B. zwischen verschiedenen Antidepressiva, feine Wirkungs-differenzen zu erfassen (HEIMANN, H., 1975, S. 257). Dies liegt nicht zuletzt auch daran, daß die zur Behandlung der Depression eingesetzten Medikamente nur mäßig wirksam sind. Daher muß bei der Prüfung des Wirk-profils einer Substanz oder der Wirkungs-differenz zweier Antidepressiva schon bei der Versuchsplanung festgelegt

werden, nach welchen Kriterien die Wirkung beurteilt wird und was unter "Besserung" oder "Verschlechterung" zu verstehen ist (ABT, K. et al., 1976). Die Gültigkeit der Resultate, d.h. der Aussage über die Wirksamkeit der Prüfsubstanz, hängt von Reliabilität und Validität der gewählten Kriterien bzw. der Erfassung dieser Kriterien ab. Dabei können erhebliche Fehler entstehen, wenn die Kriterien ungenau definiert werden und/oder die verschiedenen Beobachter in ihrer Beurteilung nur unbefriedigend übereinstimmen (RICKELS, K. & DOWNING, R. W., 1972, S. 91). In unserer Untersuchung wurden daher verschiedene psychometrische und psychopathometrische Verfahren eingesetzt, die nach testpsychologischen Grundsätzen der Reliabilität, Validität und Objektivität konstruiert sind und eine Quantifizierung der Symptome ermöglichen. Als therapeutische Wirksamkeit wird eine Besserung der Symptome des Patienten oder ihre Beseitigung angesehen im Sinne einer Gleichsetzung von Abnahme der Symptome und Wirkung der Prüfsubstanz (ABT et al., S. 1026). Bei der Annahme dieser einfachen Kausalbeziehung: Veränderung der Symptomatik - positive oder fehlende Wirkung werden verschiedene wirkungsmodifizierende Einflüsse nicht genug beachtet. ABT et al. (1978) teilen diese Störfaktoren in fünf Gruppen ein:

1. Einflüsse durch das Prüfpräparat: Dosierung, Applikationsart, Nebenwirkungen, Halbwertszeit, Wirkungsinteraktion mit Begleitmedikationen.
2. Einflüsse des Patienten: Persönlichkeitsfaktoren, Lebenssituation.
3. Einflüsse der Krankheit: Erkrankungsdauer, Dauer und Schwere der Symptomatik, Spontanremission.

4. Einflüsse des Klinikaufenthalts: offene/geschlossene Abteilung, Beschäftigungstherapie, Klima auf der Station (Beziehung zu Pflegern und anderen Patienten).
5. Versuchs- und Versuchsleitereinflüsse: Erwartungshaltung des Prüfers, Wechsel der Prüfer (bzw. in unserer Untersuchung: mehrere Prüfer), Dauer der Untersuchung, Untersuchungszeitpunkte

Die Forderung nach experimenteller Kontrolle möglichst vieler dieser Störvariablen (s.a. DITTRICH, A., 1974, S. 536 f) läßt sich meistens nur teilweise erfüllen, da Psychopharmakaprüfungen auf den normalen Klinikstationen (Faktor 4) unter Beteiligung meist mehrerer betreuender Ärzte (Faktor 5) an anfallenden Stichproben von Patienten (Faktor 2 und 3) oft mit wechselnden Dosierungen (Faktor 1) und ohne Kontrollgruppen durchgeführt werden.

Probleme bei der Datenanalyse ergeben sich praktisch immer aufgrund des Mißverhältnisses zwischen den Anforderungen der Statistikmodelle und der Beschaffenheit der Daten. Die Struktur der Daten läßt die Anwendung einiger der effizientesten Statistikverfahren nicht zu. Nichtparametrische Methoden werden in der letzten Zeit häufiger angewendet und sind für die Datensätze angemessen. Für eine adäquate Analyse der Daten sollten im Idealfall multivariate Methoden herangezogen werden (COOLEY, W. W. & LOHNES, P. R., 1971; s.a. LIENERT, G. A. & KEREKJARTO, M.v., 1969). Da z.B. die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) als parametrisches Verfahren hohe Anforderungen an die Daten stellt, andererseits verteilungsfreie multivariate Methoden auf komplizierten Algorithmen beruhen, so daß sie ohne Zusammenarbeit mit einem Fachstatistiker nicht anwendbar sind

(LIENERT, G. A., 1978, S. 1074), muß der Untersuchende nach einem Kompromiß suchen, der den ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten und den Daten gerecht wird.

Eine Möglichkeit der Vermeidung der Schwierigkeiten der Gruppenstatistik mit ihren Anforderungen an den Versuchsaufbau und die Zahl der Patienten sehen einige Untersucher in der Anwendung der Einzelfallstatistik (HUBER, H. P., 1973). Ein individuumszentrierter Ansatz, bei dem intraindividuelle Beobachtungsreihen analysiert werden, läßt sich im Rahmen der klassischen Versuchsplanung oder durch Zeitreihen-Versuchspläne verwirklichen (z.B. GOTTMAN, J. M. et al., 1969; JONES, R. H. et al., 1969). Bei der Verwendung von Zeitreihenplänen wird durch die Berechnung von Autokorrelationsfunktionen die serielle Abhängigkeit der Daten in der Zeit, die bei "klassischer" Auswertung oft als störend betrachtet wird, in die Auswertung explizit einbezogen, wodurch die Daten angemessener interpretiert werden können. Einzelfalluntersuchungen sind z.B. bei seltenen Erkrankungen, bei sehr langen Beobachtungszeiträumen, bei teuren und/oder komplizierten Untersuchungsmethoden angezeigt. Werden nur wenige Patienten in einer klinischen Studie untersucht, was häufig der Fall ist, so sollte man "... die Einzelfälle möglichst getrennt auswerten und deren Ergebnisse erst auf Interpretationsebene zusammenfassen, da mit Wechselwirkungen zwischen Persönlichkeit und Intervention zu rechnen ist, woraus interindividuell unterschiedliche Zeitreihen resultieren" (LIENERT, G. A. & LIMBOURG, M., 1977, S. 27).

Einzelfall- und Gruppenstatistik sollten jedoch nicht als konkurrierende Ansätze betrachtet, sondern je nach Fragestellung einer Untersuchung einzeln oder auch in Kombination eingesetzt werden, damit ihre jeweiligen Vorzüge in die Datenanalyse eingebracht werden können.

3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN DER UNTERSUCHUNG

3.1. FRAGESTELLUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung lag zum einen darin, eine neuartige psychotrope Substanz - Trazodone - bei einem Kollektiv stationärer endogen depressiver Patienten einzusetzen und zu prüfen. Die Therapie sollte zunächst 10 Tage als Infusionsbehandlung und anschließend zwei Wochen lang als perorale Behandlung (Kapseln) durchgeführt werden. Die Dosierung war in gewissen Grenzen variabel und sollte dem Befinden des Patienten angepaßt werden. Fragen nach dem Zeitpunkt des Eintritts und dem Ausmaß der antidepressiven Wirkung sowie nach Art und Umfang etwaiger Nebenwirkungen waren mit der Prüfung der Testsubstanz verbunden und sollten beantwortet werden. Zusätzlich sollte die Kinetik des Medikamentes bei peroraler und intravenöser Applikation ermittelt werden. Über diese Kinetikstudie wird in der Arbeit von OTT, G., 1983 berichtet.

Zum anderen sollte in dieser Untersuchung der Verlauf der depressiven Symptomatik während der Behandlung anhand verschiedener objektiver psychopathometrischer Verfahren quantifiziert und dokumentiert werden. Es sollte nicht nur aus einem Vergleich von Anfangswerten der Patienten mit den Werten nach der Behandlung eine pauschale Aussage über eine eingetretene oder fehlende Behandlungswirkung gemacht werden, vielmehr wurden alle Patienten an den Tagen 0 (vor der Behandlung), 3, 7, 14 und 21 der Behandlung mit psychopathometrischen Verfahren getestet. So konnte für jeden Patienten die Entwicklung der psychopathologischen Symptome in ihrem Schweregrad im Verlauf der Zeit und der Behandlung verfolgt werden. Anhand der

Verlaufsdaten in den einzelnen Testverfahren sollten Aussagen über die generelle Wirksamkeit sowie über die differenziertere selektive Wirkung auf Einzelsymptome (z.B. Angst, Hemmung, allgemeine somatische Mißempfindungen, Befindlichkeit) formuliert werden.

Schließlich sollte der Frage nachgegangen werden, ob es eine besondere Patientengruppe gebe, für die das geprüfte Medikament besonders geeignet und wirksam sei. Dies entspricht der Suche nach Faktoren, die eine Voraussage der therapeutischen Wirkung ermöglichen (PICHOT, P., 1972, S. 78).

3.2. HYPOTHESEN

Die Hypothesen der Untersuchung können folgendermaßen formuliert werden:

H₁ Trazodon^e bewirkt eine Abnahme der depressiven Symptome. Die Abnahme der depressiven Symptome äußert sich

- in einer Zunahme der Werte im Leistungstest für endogene Depression (LtD)
- in einer Abnahme der Werte in den syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen:

Erlanger Depressionsskala (EDS)

Tagesverlauf

Skala für vegetative Funktionsstörungen (SVF)

Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM)

Schmerz-Kurz-Skala (SKS)

- in einer Abnahme der Werte in der Angst-Aggressions-Spannungs-Skala (AAS)
- in einer Abnahme der Werte in der Befindlichkeits-Skala (BS/BSf)
- in einer Abnahme der Werte im Buchstaben-Lesen (SZQ)
- in einer Zunahme der Werte im Zahlen- und Buchstabennachsprechen (ZN + BN/2)
- in einer Abnahme der Werte in der HAMILTON-Depressions-Skala (wenn erhöht!)

- H₂ Eine Verminderung der depressiven Symptome (quantifiziert durch die psychopathometrischen Tests) setzt bereits während der ersten Behandlungswoche ein.
- H₃ Die Verträglichkeit bei intravenöser wie oraler Anwendung von Trazodone ist gut.
- H₄ Nebenwirkungen treten selten auf und führen nicht zum Abbruch der Behandlung
- H₅ Bei der Auswertung der Kurvenverläufe der Testwerte mit Methoden der Konfigurationsfrequenzanalyse lassen sich "Konfigurationstypen" nachweisen, die aus gleichartigen (homogenen) Einzelverläufen konstituiert sind und sich signifikant von den übrigen Einzelverläufen unterscheiden.
- H₆ Bei der Anpassung orthogonaler Polynome an die Einzelverläufe der Testwerte zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle ein negativer linearer Trend (beim LtD: positiver linearer Trend), der eine Besserung anzeigt. Für das Vorzeichen des quadratischen Trends gibt es keine Verteilungsannahmen.

- H₇ Zur Ermittlung von "Respondertypen" lassen sich hinsichtlich der unabhängigen Variablen Häufungen bei den Verlaufstypen "- +" bzw. "+ -" (LtD) nachweisen. Als unabhängige Variable werden Alter, Intelligenz, Dauer der Erkrankung, Anzahl bisheriger Phasen, Angst, sowie Ausprägung der depressiven Symptomatik herangezogen.

4. METHODIK

4.1. BESCHREIBUNG DER STICHPROBE

In die Untersuchung wurden 29 Patienten, die zur stationären Behandlung in die Universitäts-Nervenklinik Erlangen kamen, aufgenommen. Es handelte sich um eine "offene" Studie, die im Zeitraum von Mitte Juni 1979 bis Ende März 1980 durchgeführt wurde. Die Patienten wurden vom aufnehmenden Arzt aufgrund einiger klinischer Kriterien - Alter, Diagnose: endogene Depression, keine Herzscheidigungen - ausgewählt und, sofern sie nach eingehender Information ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gaben, in die Stichprobe aufgenommen. Es handelt sich also in der vorliegenden Arbeit um eine offene Studie an einer "anfallenden" Stichprobe (HUBER, H.P., 1973) von Patienten im Alter zwischen 20 und 75 Jahren, die vom Stationsarzt als "endogen depressiv" diagnostiziert worden waren und die sich bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen.

Ein solches Vorgehen ist weit vom Ideal einer Zufalls-Stichprobenziehung im Sinne der mathematisch-statistischen Stichprobentheorie entfernt, es stellt jedoch in der Praxis der Datenerhebung, insbesondere bei klinischen Prüfungen, eher die Regel als eine Ausnahme dar. Diese "anfallenden" Stichproben zeichnen sich durch mangelnde Homogenität aus: parallelisiert man die Patienten hinsichtlich relevanter diagnostischer (Symptome, Vorbehandlung, Dauer der Erkrankung etc.), sozioökonomischer oder sonstiger Variabler (Alter, Geschlecht, Intelligenz), so resultieren sehr kleine Stichproben. Nimmt man mehr Patienten in die Studie auf, so nimmt die Heterogenität zwangsläufig zu. Die Heterogenität klinischer Stichproben dagegen führt möglicherweise zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Daten: es kann oft nicht geklärt werden, auf welche Patientengruppen die Ergebnisse bezogen werden können, da wegen der geringen

Homogenität nicht klar ist, auf welche Patientenvariablen der beobachtete Effekt zurückzuführen ist (HUBER, H. P., 1973, S. 39 f.). Mit dem Zusammenhang von Heterogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich der nicht krankheitsspezifischen Faktoren und dem Grad der Wirksamkeit eines Medikaments beschäftigen sich RICKELS, K. und DOWNING, R. W. (1972, S. 89 f.).

Einen Überblick über einige wichtige Daten der Patienten gibt Tabelle 4.1.1.:

Es waren 18 Frauen (62,1 %) und 11 Männer (37,9 %) in der Gruppe der untersuchten Patienten. Die Diagnose lautete bei allen Patienten "endogene Depression". (Die Diagnose wurde später bei Patient 5 (F. F.) in "atypische Migräne mit krankheitsbedingtem depressivem Syndrom" und bei Patient 9 (H. P.) in "depressives Syndrom bei präseniler Hirnatrophie" geändert.) Das Alter der Patienten variierte von 20 Jahren bis 75 Jahre (Mittelwert 48,2 Jahre). Der Allgemeinzustand war bei fast allen Patienten gut, bei zwei Patienten wurde er als reduziert bezeichnet. 15 Patienten (51,7 %) wiesen einen normalen Ernährungszustand auf, 13 Patienten (44,8 %) wurden als adipös, 1 Patient als reduziert eingestuft. Bei der Erkrankungsdauer ergibt sich ein Mittelwert von 6,8 Jahren, die mittlere Anzahl bisher durchgemachter depressiver Phasen ist 3. Allerdings hatten die Hälfte der Patienten (55,2 %) bei der Aufnahme in die Studie bisher noch keine oder erst eine Phase erlebt, bei ihnen lagen dementsprechend kürzere Krankheitsdauer und oft auch geringeres Lebensalter vor. Die Mittelwerte werden beeinflusst von einigen Patienten mit langer Krankheitsgeschichte und vielen vorhergehenden Phasen.

Pat.	Geschl.	Alter	Depres- sion seit	bish. Anz. Phasen	Behand- lungs- d. (Tage)	mittl. Tages- dosis	Abschluß
1	w	61	1952	8	10	218 mg	Tag 10 wegen mangelnd. Wirkung
2*	w	41	1958	3	24	254 mg	gemäß Prüfplan
3	w	45	1970	6	21	195 mg	gemäß Prüfplan
4	w	59	1947	20	3	./.	Tag 3 wegen Be- gleiterscheinungen
5	w	51	1979	0	21	266 mg	gemäß Prüfplan
6*	m	27	1978	1	24	200 mg	gemäß Prüfplan
7	w	46	1979	1	21	193 mg	gemäß Prüfplan
8	w	66	1979	1	21	215 mg	gemäß Prüfplan
9	m	53	1970	0	21	233 mg	gemäß Prüfplan
10	w	35	1970	2	21	274 mg	gemäß Prüfplan
11	w	36	1970	8	21	198 mg	gemäß Prüfplan
12	m	65	1969	5	21	100 mg	gemäß Prüfplan
13	w	36	1979	1	14	193 mg	Tag 14 wegen mangelnd. Wirkung
14*	m	20	1979	0	24	200 mg	gemäß Prüfplan
15	w	54	1978	1	21	257 mg	gemäß Prüfplan
16*	m	39	1979	0	24	262 mg	gemäß Prüfplan
17	m	34	1979	1	19	164 mg	Entlassung Tag 19
18	m	70	1976	3	15	110 mg	vorzeitige Entl.
19*	m	48	1979	1	24	257 mg	gemäß Prüfplan
20	m	48	1973	3	21	290 mg	gemäß Prüfplan
21	m	68	1965	7	21	148 mg	gemäß Prüfplan
22	m	34	1979	1	11	258 mg	Tag 11 wegen un- genüg. Wirkung
23	m	58	1973	3	8	194 mg	Tag 8 wegen Be- gleiterscheinungen
24	w	56	1970	5	21	224 mg	gemäß Prüfplan
25	w	52	1977	1	21	167 mg	gemäß Prüfplan
26*	w	43	1977	4	24	190 mg	gemäß Prüfplan
27	w	75	1979	0	21	260 mg	gemäß Prüfplan
28	w	67	1979	0	21	238 mg	gemäß Prüfplan
29*	w	44	1980	0	24	254 mg	gemäß Prüfplan

Tab 4.1.1: Übersicht der Patienten in der Studie; angegeben sind Dauer der Erkrankung, Verweildauer in der Studie, mittlere Tagesdosis. Bei den mit * gekennzeichneten Patienten wurde an den Tagen 1 bis 11, 23 und 24 eine Plasmaspiegel-Bestimmung des Medikaments durchgeführt (s. OTT, G., 1983).

Bei einer Untergruppe von 7 Patienten (in der Tabelle durch * gekennzeichnet) aus der Stichprobe wurde gleichzeitig eine Studie zum Verlauf der Plasmakonzentrationen des Medikaments während der Behandlung durchgeführt (s. OTT, G., 1981).

Die Ausprägung der depressiven Symptomatik der Patienten wurde vor Beginn der Behandlung in einer standardisierten Beurteilung durch den Arzt dokumentiert.

Symptom	Stärke: leicht	mittel	schwer	nicht vorhanden
Agitiert- heit	6	6	2	15
Hemmung	11	11	4	3
Angst	10	14	3	3
Somati- sierung	12	10	2	5

TABELLE 4.1.1.: Art und Ausprägung der Symptome der Patienten
bei Beginn des Untersuchungszeitraums

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten wurden die Symptome "Hemmung" (89,6 %), "Angst" (93,1 %), "Somatisierung" (82,8 %) festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten wurde als agitiert (48,3 %) bezeichnet, davon nur 2 Patienten als schwer agitiert.

23 Patienten (79,3 %) waren in den der Aufnahme vorausgegangenen 2 Monaten mit Antidepressiva behandelt worden, da-

von 10 ohne Erfolg, 11 mit fraglichem und 2 mit gutem Erfolg. Eine Behandlung mit Tranquilizern war bei 15 Patienten (51,7 %) durchgeführt worden, bei 9 von ihnen brachte sie keinen Erfolg, bei weiteren 5 war ein Erfolg fraglich, lediglich bei einem Patienten war sie erfolgreich. Neuroleptika hatte 1 Patient erhalten (Erfolg fraglich), erfolglos mit Lithium waren 2 Patienten behandelt worden, kein Patient hatte Elektroschocks bekommen.

4.2. VERSUCHSANORDNUNG: MEDIKATION UND TESTVERFAHREN

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 3 Wochen nach einem vorgegebenen Untersuchungsplan behandelt. Die Behandlung umfaßte eine zehntägige Infusionsbehandlung und eine daran anschließende perorale Applikation des Medikaments bis zum Tag 21 (bei einigen Patienten bis Tag 24, s. OTT, G., 1981). Das Zeitschema für die laborchemischen (Serum, Urin) und klinischen Untersuchungen (EKG, RR, Puls), die psychometrischen und psychopathometrischen Tests und die standardisierten Beurteilungen durch den behandelnden Arzt war für alle Patienten gleich. Es ist in Tabelle 4.2.1. dargestellt.

Nach Anamneseerhebung und stationärer Aufnahme durch den behandelnden Arzt, der auch die Diagnose "endogene Depression" gestellt hatte, wurde das Einverständnis der für die Studie vorgesehenen Patienten zur Teilnahme an dieser klinischen Studie eingeholt. Die Patienten wurden über das Medikament und das Vorgehen während der Behandlung (mehrmalige Testungen, Infusionsbehandlung mit anschließender Umstellung auf perorale Medikation) informiert. Noch am Aufnahmetag wurden Laborwerte, EKG, Beurteilung des depressiven Syndroms durch den Arzt anhand eines standardisierten Fragebogens und der Depressions-Skala von HAMILTON, sowie verschiedene psychopathometrische Tests erhoben.

Der Leistungstest für endogene Depression (LtD) und die Selbstbeurteilungsskalen: Befindlichkeits-Skala von v. ZERSEN, Angst-Aggressivitäts-Skala, SZQ, ZN und BN, sowie die syndromspezifischen Skalen wurden an den Tagen 0 (Aufnahmetag), 3, 7, 14 und 21 erhoben. Testleiter waren die psychopathometrischen Assistentinnen der Klinik und die die Untersuchung durchführenden Doktoranden. Die eingesetzten Testverfahren werden unten im einzelnen vorgestellt.

ZEITPLAN THOMERAN - STUDIE

	Durchzuführende Untersuchungen	vor Applikation					Tag		
		0	3	7	14	21			
Tester:	BS u. BS' (im Wechsel)	x	x	x	x	x			
	Syndromspezifische Skalen: EDS, SVF, Tagesverlauf, Sasm, SKS	x	x	x	x	x			
	Angst-Aggressivitäts-Skala	x	x	x	x	x			
	Leistungstest f. endogene Depression (Form A, B, C im Wechsel)	x	x	x	x	x			
	SZQ, ZN, BN	x	x	x	x	x			
Arzt:	MTW - B								
	Anamnese	x							
	Aufnahme- u. Abschlusurteil	x							
	Begleiterscheinungen und Therapiebogen								
Labor/ Pfleger:	Hamilton-Depressions-Skala	x		x					
	Laboruntersuchungen (Blut und Urin)	x							
	RR und Puls	x							
	EKG	x							

Tab. 4.2.1.: Zeitplan der Untersuchung. Angegeben sind die durchgeführten Untersuchungen und Testverfahren, die Zeitpunkte der Testungen und die Durchführenden.

Die Depressions-Skala von HAMILTON, eine Fremdbeurteilungsskala, in der der behandelnde Arzt den Zustand des Patienten bewertet, wurde zu Beginn der Behandlung, nach einer Woche und bei Abschluß der Behandlung bzw. beim Ausscheiden des Patienten aus der Studie angewendet. Der Arzt gab außerdem ein Abschlußurteil über Wirkung und Verträglichkeit des Medikaments, sowie über Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen ab. Der MWT-B, ein Test zur Abschätzung des Intelligenzniveaus des Patienten, wurde am 21. Tag durchgeführt. Laboruntersuchungen, EKG, Blutdruck- und Pulswerte waren zu Beginn und am Ende der Behandlung vorgesehen.

Der Dosierungsplan war ebenfalls standardisiert, er konnte jedoch, wenn sich aus der klinischen Beurteilung die Notwendigkeit ergab, so modifiziert werden, daß eine optimale Behandlung der einzelnen Patienten gewährleistet war. Von dieser Möglichkeit der individuellen Dosierung wurde bei nahezu allen Patienten Gebrauch gemacht, s. Tabelle 4.1.1: S. 31 ; daher resultiert ein Bereich der applizierten Tagesdosis bei der gesamten Patientenpopulation, der von 100 mg bis 290 mg streut. In den meisten Fällen lag die mittlere Dosierung zwischen 195 mg/d und 250 mg/d.

Der allgemeine Dosierungsplan war folgender:

Tag 1 - 3	100 mg Thombran ^(R)	in 250 ml NaCl	über 2 Std.
Tag 4 - 6	200 mg Thombran ^(R)	in 250 ml NaCl	über 2 Std.
Tag 7 - 10	falls keine Wirkung eingetreten ist	300 mg Thombran ^(R) in 250 ml NaCl	über 2 Std.
	sonst weiter	200 mg Thombran ^(R)	
Tag 11 - 21	Thombran ^(R) forte - Kapseln (à 100 mg)		

4.3. DARSTELLUNG DER PSYCHOPATHOMETRISCHEN TESTS

4.3.1. LEISTUNGSVERFAHREN

Der "Leistungstest für endogene Depression (LtD)" (LEHRL, S. et al., 1977) wurde auf der Grundlage des "Hemmungstests" von LUTZ und WIECK (1969) entwickelt. Er ist das erste psychopathometrische Leistungsverfahren zur Messung des Schweregrades zyklischer Depressionen, welches neben der Standardisierung auch Normen für die Testauswertung aufweist.

Theoretische Grundlage für seine Entwicklung ist das Hemmungskonzept (WIECK, H. H., 1967): Die Hemmung betrifft den Inhalt des Erlebens; das Erleben endogen depressiver Patienten ist auf wenige Themen, wie Schuld- und Versündigungsgedanken, hypochondrische und Angstgefühle, eingeengt. Die depressive Thematik drängt immer wieder ins Bewußtsein des Kranken, so daß auch in der Testsituation die Aufmerksamkeit von der gestellten Aufgabe abwandert. Je stärker die Hemmung, desto schneller kommen die depressiven Erlebnisinhalte ins Bewußtsein zurück, so daß eine höhere Fehlerrate sowie größerer Zeitbedarf beim Lösen von Testaufgaben resultieren. Wird z.B. bei langen und monotonen Testaufgaben die Kapazität des bewußten Kurzspeichers durch Informationen aus der Außenwelt nicht ausgefüllt (LEHRL, S. et al., 1976, S. 204), so wird die Leistung gemindert. Dies wurde in mehreren Untersuchungen experimentell bestätigt (z.B. LEHRL, S., 1972; LIST, J., 1972). Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist es als Vorteil des LtD zu sehen, daß er als Kurztest konzipiert ist, der wegen der Zeitbegrenzung bei den Untertests nicht länger als 10 - 15 Minuten dauert. So werden dem Patienten einerseits genügend neue Außenweltreize angeboten, andererseits wird bei schwer depressiven Patienten, die sich kaum auf die Testaufgaben konzentrieren können, durch die Zeitbegrenzung ein niedriger Gesamtwert erreicht, der eine schwere Depression anzeigt.

Der LtD ist also ein psychopathometrisches Verfahren, mit dem bei vorliegender Diagnose der Schweregrad der Depression bestimmt und im Laufe der Behandlung durch mehrmalige Testungen in seiner Veränderung verfolgt werden kann, da der Schweregrad der Hemmung parallel zum Ausmaß des Gesamtsyndroms verläuft (WIECK, H. H., 1977, S. 261). Ein weiterer Vorzug des Tests, insbesondere bei der Verwendung in Langzeitstudien, liegt darin, daß drei Parallelformen vorliegen. Da bedeutsame Wiederholungseffekte beim LtD bisher nicht nachgewiesen werden konnten (LEHRL, S., 1977, Testmanual 1.52), lassen sich bei mehrfacher Anwendung des LtD - wie in dieser Studie - Verläufe darstellen und aus den beobachteten Veränderungen der Testergebnisse Rückschlüsse ziehen auf die Wirksamkeit der therapeutischen Intervention. Zum Meßfehlerbereich gibt der Testautor an, daß bei intra-individuellen Verläufen Schwankungen bis zu 5 Wertepunkten, beim Vergleich interindividueller Verläufe bis zu 7 Punkten und für Gruppenverläufe je nach Stichprobenumfang etwas geringere Schwankungen noch als Zufallseinflüsse gedeutet werden können (Testmanual 3.2).

Die Subtests des LtD sind:

- I. Gegenstände nennen (max. 30 Sekunden):
6 Gegenstände, die auf eine Vorlage aufgemalt sind, sollen benannt werden.
- II. Gegenstände unmittelbar reproduzieren (5 Nennungen bzw. 90 Sekunden):
Der Patient soll sich 6 Sekunden lang die Gegenstände auf der Vorlage von Subtest I einprägen und sie dann aus dem Gedächtnis reproduzieren.
- III. Zahlen ordnen (max. 120 Sekunden):
10 zweistellige Zahlen sollen aus einer vorgeschriebenen ungeordneten Ausgangslage in die richtige (aufsteigende) Reihenfolge gebracht werden.

- IV. Gegenstände nennen (max. 30 Sekunden):
Eine zweite Tafel mit 6 Gegenständen wird vorgelegt und der Patient soll die Dinge benennen.
- V. Gegenstände unmittelbar reproduzieren (5 Nennungen bzw. 90 Sekunden):
Der Patient soll sich auch die Gegenstände der zweiten Tafel einprägen und sie anschließend aus dem Gedächtnis reproduzieren.
- VI. Symbole zählen (max. 120 Sekunden):
Aus einer Tafel mit Dreiecken, Vierecken und Kreisen soll der Patient so schnell wie möglich alle Kreise (bei Form A und B die Dreiecke oder Vierecke) zählen.
- VII. Buchstaben vertauschen (max. 120 Sekunden):
Auf einer Tafel mit in Zufallsanordnung erscheinenden Buchstaben A und B (E und F, L und M bei den Paralleltestformen) soll der Patient beim Vorlesen die Buchstaben vertauschen (B für A und umgekehrt).

Mit dem LtD werden fünf Faktoren erfaßt (ERZIGKEIT, H., 1973): "Umweltzentrierte Präsenz" (Subtest I und IV), d.h. Schnelligkeit der Einstellung auf die Testsituation, "unmittelbare" (Subtest II und V) und "mittelbare" Reproduktion, "psychomotorische Schnelligkeit" (Subtest III und VI) und "Interferenz" (Subtest VII).

Zum Vergleich von LtD und Selbstbeurteilungsskalen, insbesondere EDS:

Die Trennung psychiatrisch unauffälliger und depressiver Probanden gelingt mit dem LtD etwa gleich gut wie mit Selbstbeurteilungsskalen. Im Bereich leichter bis mittelschwerer Depressionen kann man mit Selbstbeurteilungsverfahren, z.B. Befindlichkeitsskala BS/BS' nach v.ZERSSEN oder EDS, eine

bessere Differenzierung der Patienten erreichen als mit dem Leistungstest. Der LtD differenziert im Bereich mittelschwerer und schwerer endogener Depressionen am genauesten (LEHRL, S. Testmanual 2.1), während hier Selbstbeurteilungsskalen nur sehr begrenzt eingesetzt werden können: Bei sehr schwer Depressiven kommt es aufgrund der zunehmenden Gefühlsverarmung wieder zu einer "besseren" Einschätzung der Stimmungslage, die Grund für Fehlinterpretationen sein kann, da es sich um keine wahre Besserung im Krankheitsverlauf handelt (LEHRL, S. et al., 1977; LEHRL, S. et al., 1978).

Eine Kombination von Leistungstest und Selbstbeurteilungsverfahren bietet sich daher an und führt zu besser interpretierbaren Ergebnissen (GALLWITZ, A. & LEHRL, S., 1978). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde der LtD mit Selbstbeurteilungsskalen in einer Testbatterie eingesetzt. Der geschilderte Zusammenhang zwischen LtD und EDS wurde in empirischen Untersuchungen (z.B. LEHRL, S. et al., 1976) erforscht und im Modell dargestellt.

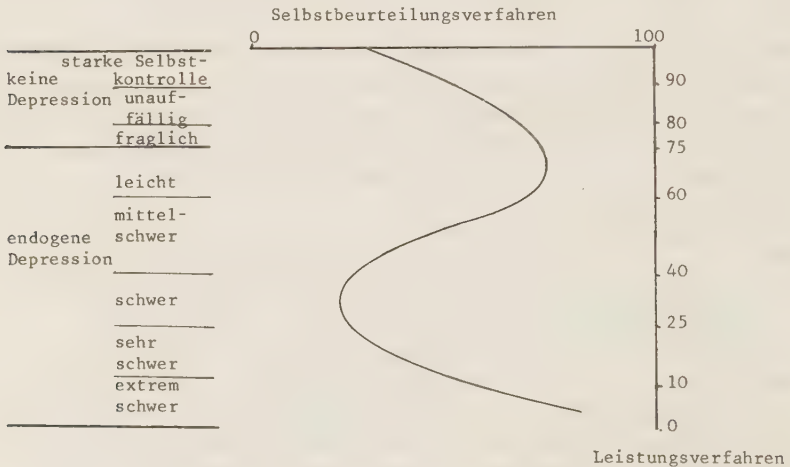


Abb. 4.34.4: Modell des Zusammenhangs zwischen Selbstbeurteilungs- und Leistungswerten (aus LEHRL, S. et al., 1978).

Interpretation des Modells: Normalpersonen oder Patienten mit leichter Depression erreichen aufgrund starker Motiviertheit gute Werte im Leistungsverfahren. Gleichzeitig bewerten sie jedoch ihr Befinden als beeinträchtigt (höherer EDS-Score). Mit zunehmender Depressionsschwere werden auch die Leistungen im LtD schlechter. In einem mittleren Bereich der Depression besteht ein monotoner Zusammenhang zwischen LtD-Werten und Selbsteinschätzung; hier stimmen die Befindlichkeitseinschätzungen am ehesten überein mit den Leistungswerten. Bei schweren Depressionen ist es dem Patienten kaum noch möglich, ein valides Urteil über seinen Zustand abzugeben; Fehleinschätzung, Verweigern des Tests bzw. unvollständiges Ausfüllen treten gehäuft auf. Im Leistungstest verschlechtern sich die Werte durch Fehler und Zeitüberschreitungen, dadurch wird der Schweregrad genau erfaßbar.

Als weitere Leistungsverfahren wurden die Tests Zahlen-Nachsprechen (ZN) und Buchstaben-Nachsprechen (BN), sowie der SZQ (subjektives Zeitquant) eingesetzt.

Bei den Verfahren ZN und BN soll der Patient eine Zahlen- bzw. Buchstabenfolge aus dem Gedächtnis nachsprechen, die der Testleiter ihm langsam vorgesprochen hat. Die Zahlen- und Buchstabenfolgen werden pro Versuchsdurchgang um jeweils ein Element verlängert, bis der Patient die vorgesprochene Sequenz nicht mehr richtig reproduziert. Dieses Vorgehen entspricht im Prinzip einem Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests "HAWIE" (WECHSLER, D., 1964). Geprüft wird die Kurzzeit-Gedächtnisspanne. Als Testergebnis wird der Wert $\frac{ZN + BN}{2}$ berechnet.

Beim SZQ werden dem Patienten nacheinander 4 Zufallsfolgen von jeweils 20 Buchstaben vorgelegt. Der Patient soll die Buchstabenfolgen so schnell wie möglich laut lesen. Die ermittelte Zeitspanne gilt als Maß für die Informationsverarbeitungs-Geschwindigkeit bzw. die Schnelligkeit des psychischen Ablaufs des Patienten (LEHRL, S., 1974).

Der letzte zu besprechende Leistungstest, der in unserer Untersuchung eingesetzt wurde, ist der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test MWT-B (LEHRL, S., 1976), ein Intelligenztest zur Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus. Er wurde bei jedem Patienten am Ende der Behandlung abgenommen.

Die Notwendigkeit zur Entwicklung des MWT-B ergab sich aus der Tatsache, daß die gebräuchlichen Intelligenztests zu zeitaufwendig sind, nur von geschulten Testleitern durchgeführt werden sollen und zu differenzierte - für klinische Zwecke oft wenig relevante - Informationen liefern. Zudem bedeuten sie für die Patienten, insbesondere psychiatrische Patienten, eine unzumutbare Belastung. Der MWT-B ist ein für klinische Studien wertvolles Testinstrument, das eine grobe Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus ermöglicht und verschiedene Vorteile bietet: Er ist objektiv, ökonomisch, kann von Hilfspersonen schnell (ca. 5 Minuten) durchgeführt und ausgewertet werden, belastet den Patienten nicht und kann mehrmals durchgeführt werden. Von besonderer praktischer Bedeutung ist, daß die Testleistungen im wesentlichen nicht durch äußere Faktoren (Störung während der Testung, Bettlägrigkeit) sowie leichte bis mittlere psychische Beeinträchtigungen beeinflusst werden. Hinsichtlich Objektivität, Validität und Reliabilität läßt sich der MWT-B mit anderen Intelligenztests vergleichen (LEHRL, S., 1976, Testmanual S. 21). Die Korrelation mit dem Wortschatztest des HAWIE beträgt $r = .95$.

Der Test enthält 37 Wortreihen. Jede Wortreihe besteht aus einem zu erkennenden Wort und vier ähnlich klingenden, jedoch sinnlosen Wörtern. Der Schwierigkeitsgrad der Wortreihen bzw. des zu erkennenden Wortes nimmt zu, so daß aus der Anzahl der als richtig erkannten Worte ein Punktwert resultiert, der mit den Normen der Eichstichprobe verglichen werden kann. Sinnvoll und für den klinischen Gebrauch ausreichend wird danach eine relativ grobe Abschätzung des Intelligenzniveaus vorgenommen, da bei zu feiner Abstufung Meßfehler und Zufallseinflüsse ein zu starkes Gewicht erhalten.

Der MWT-B wurde in unserer Untersuchung eingesetzt, weil zum einen Aufschlüsse über das tatsächliche Ausmaß einer Leistungseinbuße (gemessen im LtD) nur dann erhalten werden können, wenn das prämorbidale Leistungsniveau bekannt ist. Von der prämorbidalen Intelligenz, gemessen durch den MWT-B, kann auf das Leistungsvermögen rückgeschlossen werden (DAUN, H., 1973, S. 46). Zum anderen ist eine Intelligenztestung auch notwendig, weil die Ergebnisse der verwendeten Selbstbeurteilungsskalen nur interpretierbar sind, wenn das Intelligenzniveau des Patienten IQ-Werte von 80 (HAWIE) nicht unterschreitet (ZERSSSEN, D.v., 1976, FAHRENBURG, J. et al., 1973).

4.3.2. DIE SYNDROMSPEZIFISCHEN SELBSTBEURTEILUNGSSKALEN

Dieses in Erlangen entwickelte Testsystem (s. Anhang 4) besteht aus fünf Selbstbeurteilungsskalen, mit denen verschiedene Störungen erfaßt werden, so daß das depressive Syndrom von mehreren Ansatzpunkten her quantifizierbar abgedeckt wird. Ansatzpunkte sind die von H. H. WIECK (1977) beschriebenen "Elementarsymptome der endogenen Depression". Die von WIECK aufgezeigte Elementarsymptomatik, die theoretische Grundlage der syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen ist, umfaßt fünf Syndromreihen (WIECK, H. H., 1977, S. 246):

1. Depressive Elementargefühle: Niedergeschlagenheit, Angst, Schuldgefühle
2. Verarmung des reaktiven Gefühlserlebens
3. Störung der Erlebnisabläufe: vor allem Hemmung (Willenshemmung, Wahrnehmungshemmung und Gedächtnishemmung, Denkhemmung)
4. Leibliche Mißempfindungen: lokalisiert, allgemein (Druckempfindung, Engegefühle, "Schmerzen")
5. Vegetative Funktionsstörungen: Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Libidoverlust, Amenorrhoe, Obstipation, Tachykardie, Schweißausbrüche, Schwindelzustände

Mit "Tagesschwankungen" wird das Zu- oder Abnehmen der Schwere der depressiven Symptomatik im Tagesverlauf bezeichnet. Bei endogenen Depressionen beobachtet man häufig ein Morgenpessimismus und eine Aufhellung der Stimmung gegen Abend. Diese Tagesrhythmik wird jedoch auch bei anderen depressiven Erkrankungen und z.T. auch bei Gesunden beobachtet.

Die Erlanger Depressionsskala, EDS (LEHRL, S., GALLWITZ, A., 1977) als erstes der syndromspezifischen Selbstbeurteilungungsverfahren erfaßt die depressiven Elementargefühle und die Störungen der Erlebnisweisen (Hemmung). Die fünfstufig beantwortbaren Items lauten: "Ich glaube, ich kann nichts leisten", "Ich mag mich selbst nicht mehr" (Schuldgefühle), "Ich möchte weinen", "Ich bin traurig", "Ich fühle mich nicht wohl", "Ich möchte mir etwas antun" (Traurigkeit), "Ich möchte etwas unternehmen", "Ich kann mich nicht entscheiden" (Hemmung). Item 1: "Ich möchte lustig sein" wird nicht ausgewertet. Es dient zum einen als Übungsbeispiel, zum anderen als Indikator für Simulationstendenzen, da es von Depressiven und Normalpersonen fast immer mit "stimmt genau" oder "fast richtig" beantwortet wird, bei Rentengutachten jedoch häufig mit "ganz falsch".

Die EDS wurde nach mehrjähriger Entwicklung und Erprobung 1977 vorgestellt. Als Selbstbeurteilungsskala konzipiert stellt sie ein durch Kürze und leichte Auswertbarkeit für die Forschungspraxis ökonomisches Instrument - wie auch die anderen Tests der syndromspezifischen Skalen - dar. Von ähnlichen Selbstbeurteilungsskalen unterscheidet sie sich insbesondere dadurch, daß sie an einem Leistungstest für endogene Depressionen (LtD, LEHRL, S. et al., 1977) validiert und hinsichtlich der Normierung mit diesem abgestimmt ist. Beide Tests sind als Testsystem aufzufassen. Aus Faktorenanalysen (LEHRL, S. et al., 1975) ergibt sich eine zweidimensionale Struktur der Skala EDS: Faktor I "Depressive Stimmung" (Items 2, 3, 5, 7); Faktor II "Einschränkung der Expansivität verbunden mit Wendung gegen sich selbst" (Items 4, 6, 8, 9). Da sich die beiden Faktoren während einer Behandlung in gleicher Richtung verändern, ist für Verlaufsforschungen der Gesamtscore der EDS verwendbar und ausreichend. Die EDS sollte in Verbindung mit anderen Verfahren

eingesetzt werden, um eine Schweregradbestimmung der Depression zu ermöglichen (z.B. Leistungstest, Arzturteil), da nur bei leichten und mittleren Depressions-schweregraden eine adäquate Selbstbeurteilung der erlebten Beeinträchtigung durch den Patienten möglich ist. Die klinische Erfahrung, daß die depressive Stimmungslage mit zunehmender Schwere der Erkrankung zunächst ebenfalls ansteigt bis zu einem Maximum im mittelschweren bis schweren Zustand, um bei weiterer Verschlechterung einer zunehmenden affektiven Einschränkung des Patienten Platz zu machen, die sich in wieder abnehmenden Depressionswerten in der Selbstbeurteilungsskala ausdrückt, wurde in entsprechenden Studien bestätigt (LEHRL, S. et al., 1977; LEHRL, S. et al., 1978). Ein monotoner Zusammenhang zwischen erreichten Punktwerten in der EDS und Depressionsgrad scheint nur bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Depression vorzuliegen. Daher wird vom Testautor die kombinierte Anwendung von EDS und LtD empfohlen.

Die EDS ist an verschiedenen Verfahren validiert worden, z.B. an der Beschwerdenliste und der Befindlichkeitsskala von D. v. ZERSEN (1976). In Längsschnitt- und Querschnittsuntersuchungen (LEHRL, S. & GALLWITZ, A., 1977) zeigten sich mittlere bis hohe Korrelationen mit anderen erprobten Beurteilungsverfahren, so daß ihre Gültigkeit als erwiesen angesehen werden kann.

SELBSTBEURTEILUNGSSKALA DER TAGESSCHWANKUNGEN

Die zweite Teilskala der syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen dient zur quantitativen Erfassung des Befindens im Tagesverlauf. Die vier Items lauten: 1. "Besonders morgens geht es mir schlechter als abends". 2. "Besonders abends geht es mir schlechter als morgens". 3. "Mein Befinden bleibt im Verlauf des Tages gleich". 4. "Mein Befinden schwankt mehrmals

während des Tages". Die Feststellungen können mit "ja" oder "nein" beantwortet werden. Die maximale Gesamtpunktzahl (2,5) wird erreicht, wenn der Patient Item 1 und 4 bejaht. Item 3 wird mit "0" gewertet, eine Verneinung der übrigen Items erhält ebenfalls die Punktzahl "0". Durch die mehrfache Anwendung dieser Skala können die Tagesschwankungen beobachtet bzw. ihr Fehlen erfaßt werden.

Aus den wenigen Untersuchungen zum Phänomen der Tagesschwankungen bei Depressionen soll ein Artikel von WALDMANN (1972) erwähnt werden. Er untersuchte das Auftreten und die Begleitumstände von Tagesschwankungen während eines Zeitraums von 3 Jahren bei 188 Patienten. Die getrennte Beobachtung von neurotischen Depressionen, depressiven Syndromen und Zykllothymien erbrachte folgende Ergebnisse: Auch bei Gesunden liegt in 52 % der Fälle ein Tagesrhythmus vor. Tritt eine depressive Symptomatik auf, so tritt dieser Rhythmus deutlich verstärkt und häufiger auf (71 %). Die Deutlichkeit und Häufigkeit der Tagesschwankungen (Morgentief und abendliche Stimmungsbesserung) nimmt linear von neurotischen Depressionen (56 %) über andere depressive Syndrome (65 %) zu bis zur endogenen (84 %), insbesondere der biphasisch verlaufenden Depression (89 %). Diese Zunahme der Tagesschwankungen mit wachsendem Schweregrad der Erkrankung wurde auch in anderen Untersuchungen, z.B. PETRILOWITSCH & HEINRICH (1961) ermittelt. Ein interessantes Ergebnis der Studien von WALDMANN war, daß es bei endogen depressiven Patienten, auch hier besonders bei bipolaren Formen der Erkrankung, im Mittelteil der Phase zum Erlöschen der Tagesschwankungen kam. Später, bei fortschreitender Besserung, setzten die Stimmungsschwankungen wieder ein. Es konnte daher eine Trennung der verschiedenen Depressionsformen anhand des Erlöschens der Tagesschwankungen vorgenommen werden: "Nicht das Vorhandensein einer Tagesschwankung ist also für die endogene Psychose spezifisch, sondern ihr Erlöschen in der Mitte der Phase" (S. 92). Die Beobachtungen der Studie werden von WALDMANN

psychopathologisch eingeordnet: Einengung der depressiven Stimmungen bis zum "Nicht-traurig-sein-können im Kern zylothymen Erlebens" (SCHULTE, W., 1961), also auch keine Wahrnehmungen von Tagesschwankungen, und schließlich in ein Modell der Schwingungstheorie eingebracht.

SKALA FÜR VEGETATIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN, SVF

Die Skala für vegetative Funktionsstörungen (SVF) erfaßt die fünfte Syndromreihe nach WIECK. Er ordnet sie den leiblichen Mißempfindungen zu, die bei endogenen Depressionen berichtet werden und zu denen sich nahezu immer vegetative Funktionsstörungen wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Libidoverlust, Obstipation, Schweißausbrüche, Schwindelzustände, Tachykardie gesellen, wobei einzelne oder fast alle dieser Symptome fehlen können. Die neun Items der Selbstbeurteilungsskala können fünfstufig beantwortet werden. Im letzten Item soll der Patient angeben, ob er oft weinen muß. Der Gesamtscore steigt proportional zum Ausmaß der Zustimmung des Patienten zu den Items. Werte bis zu 13 Punkten bedeuten nur geringe Störungen, der Bereich von 14 - 22 Punkten ist für mittelschwere, von 31 - 36 (maximal) Punkten für schwere Störungen vorgesehen.

Mit der SKALA FÜR ALLGEMEINE SOMATISCHE MISSEMPFINDUNGEN (SasM) und der SCHMERZKURZSKALA (SKS) wird die vierte depressive Syndromreihe (leibliche Mißempfindungen) quantifizierbar gemacht. Diese leiblichen Mißempfindungen können nach WIECK als Wahrnehmungsstörungen betrachtet werden. Sie treten lokalisiert auf, meistens als den Kopf-, Herz- und Brustbereich, oft jedoch auch als den Oberbauch oder Unterleib betreffende Mißempfindungen. Sie können auch generalisiert auftreten und werden dann als Druck- oder Engegefühl, oft verbunden mit Angstzuständen beschrieben. In der SasM soll der Patient daher an-

geben, wie ihm "zumute" sei. Die sechs Items lauten: "Ich fühle mich matt", "Ein Druck lastet auf mir", "Ich bin wie zugeschnürt", "Ich bin unruhig", "Ich fühle mich eingeengt", "Ich fühle mich zerschlagen". Eine zunehmende Zustimmung bei den Items erbringt auch bei dieser Skala einen zunehmenden Punktwert, wobei ein Bereich von 0 - 2 Punkten als normal betrachtet wird, mittlere Störungen bei Werten von 10 - 15 Punkten angenommen werden und ein maximaler Wert von 24 Punkten bei der Bejahung aller Items mit "sehr" erreicht wird.

Da Patienten mit depressiven Syndromen (endogen und reaktiv) oft über "Schmerzen" klagen (RÖTH, F. G., 1973), wurde auch die Schmerzkurzskala (SKS) in die syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen integriert. Die Beschwerden werden meistens nicht direkt als Schmerzen angesehen, sondern mit "als ob" oder "wie wenn" umschrieben. Nach WIECK neigen depressive Patienten dazu, ihre Störungen in einem "arztgerechten Beschwerdekomplex" (WIECK, H. H., 1977, S. 266; ZERSSEN, D.v., 1971) vorzubringen, in dem Schmerzen so angegeben werden, als ob sie, je nach Fachrichtung des konsultierten Arztes, internistischen, ohrenärztlichen usw. Krankheitsbildern entsprächen. Da bei diesen Patienten andere Schmerzprofile zu erwarten sind als bei normaler Schmerzempfindung, etwa bei Operierten, kann die Schmerzkala als differentialdiagnostisches Instrument einsetzbar sein.

Die Schmerzkurzskala erfaßt drei Bereiche: Allgemeine Schmerzintensität (Item 1), Oberflächenschmerz (Items 2 - 5), Tiefenschmerz (Items 6 - 9), nach denen eine genauere Differenzierung der Schmerzqualitäten ermöglicht wird.

Der Einsatz der syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen kann auf andere Störungen, z.B. Durchgangssyndrome und psychovegetative Allgemeinstörungen erweitert werden, da die Skalen auf die Konzeption des psychovegetativen Störablaufs (LEHRL, S. et al., 1979; BLAHA, L., 1980) zurückgreifen.

Die syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen wurden in dieser Untersuchung eingesetzt, weil sie in ökonomischer Weise das depressive Syndrom von mehreren Ansatzpunkten her quantifizieren. Der Forderung nach den Patienten möglichst wenig belastenden kurzen Verfahren (PICHOT, P., 1972) wird ebenfalls Genüge getan. Darüber hinaus konnten wir mit dem Einsatz dieser Skalen die Wirksamkeit von Trazodone nicht nur global, sondern auch differenziert erfassen, z.B. die Wirkung der Substanz auf Schmerzempfindungen (s. SAARMA, J., 1974, S. 102).

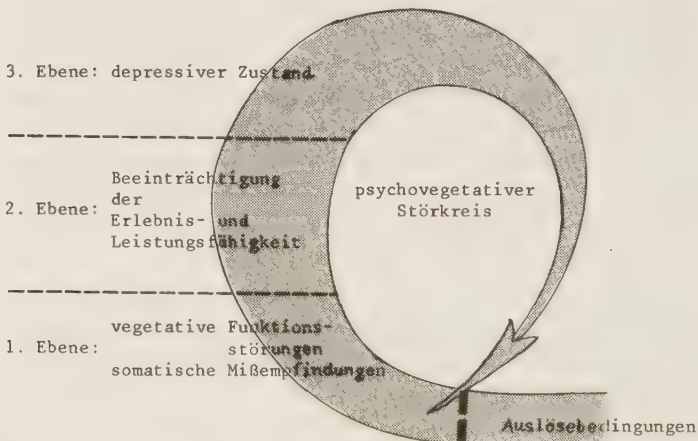


Abb. 4.3.1.1: Konzeption des psychovegetativen Störablaufs.

(nach BLAHA, L., 1980: Pharmakotherapie der psychovegetativen Allgemeinstörung, Monatskurse für die ärztl. Fortbildung 30, Nr. 19, S. 788).

4.3.3. ANGST-AGGRESSIONS-SKALA (AAS)

Bei diesem Selbstbeurteilungsverfahren soll der Patient 15 Fragen, die seinen momentanen Zustand betreffen, beantworten. Die vierstufigen Items lauten z.B.: "Ich mache mir jetzt Sorgen, daß etwas schiefgehen könnte", "Ich bin jetzt wütend", "Ich fühle mich jetzt innerlich angespannt", "Ich bin jetzt ängstlich" usw. Die Skala ist als eine Kurzform der Erlanger-Angstskala (EAS) (GALSTER, J. V. & SPÖRL, G., 1979) Form "S" (situative Angst) anzusehen, die um die Dimension "Aggression" erweitert wurde, da Grund zu der Annahme besteht, daß Angst und Aggression zusammenhängen.

Die Angstskala läßt sich in zwei Dimensionen aufteilen: Angst und Spannung, wobei der Faktor I "Angst" den kognitiven Aspekt der Angst, d.h. das Angstgefühl, das der Patient erlebt, abdeckt und der Faktor II "Spannung-Erregung" die physiologischen Korrelate der Angst, die auch der Fremdbeobachtung zugänglich sind (z.B. Zappeligkeit, Nervosität) erfaßt. Den Forderungen nach Anwendungsökonomie und Zumutbarkeit für den Patienten wird auch mit diesem Selbstbeurteilungsverfahren entsprochen. Ein Vorteil gegenüber anderen Angstskalen (z.B. Manifest Anxiety Scale (MAS), TAYLOR, 1953, deutsch 1970 von LÜCK) besteht zum einen in der Kürze des Fragebogens, zum anderen darin, daß der augenblickliche Angstzustand in einem psychischen und einem somatischen Aspekt abgebildet und nicht das Konstrukt "allgemeine Ängstlichkeit", Angstbereitschaft als überdauernde psychische Eigenschaft erfaßt wird.

Die Angst-Aggressions-Skala wurde den Patienten zusammen mit den übrigen Testverfahren an den fünf Untersuchungsstagen vorgelegt. In einer früheren Untersuchung (BLAHA, L. & GALSTER, J. V., 1976) zur Wirkung von Tranquilizern auf

Angst hatte sich gezeigt, daß als Verlaufsvariante auch die Möglichkeit einer Abnahme der Angstwerte bei gleichzeitig fehlender Änderung der Befindlichkeitswerte vor- kam. Hinsichtlich der Wirkung des von uns geprüften Antidepressivums könnte man eine allgemeine Angstreduktion mit stärkerer Abnahme der Werte des Faktors II (Spannung-Erregung als somatischer Angstaspekt) als derjenigen des Faktors I (subjektiv empfundene Angst) erwarten.

4.3.4. BEFINDLICHKEITSSKALA BS/BS'

Die Befindlichkeits-Skala (ZERSSSEN, D. v., 1976) ist Teil eines Testsystems (Klinische Selbstbeurteilungsskalen, KSb-S, PSYCHIS München) und wurde zur Erfassung der aktuellen Befindlichkeit eines Patienten entwickelt. Der Form nach ist sie eine Eigenschaftswörter-Liste, es existieren zwei Parallelformen BS und BS', in der der Patient aus 28 Adjektivpaaren die momentan auf sein Befinden zutreffenden Adjektive ankreuzt. Eine Rubrik "weder-noch" steht zur Verfügung.

Ein Gesamtwert wird aus den vom Patienten aus den Gegensatzpaaren ausgewählten Adjektiven gebildet, wobei "negative" Eigenschaftswörter mit 2, "positive" mit 0 Punkten und "weder-noch" mit 1 Punkt bewertet werden, und als "Querschnitt subjektiver Gestimmtheit" (ZERSSSEN, V., 1976, S. 7) interpretiert. Durch wiederholten Einsatz der Skala kann ein Längsschnitt der Befindlichkeit bzw. der Verlauf subjektiver Befindlichkeit, etwa während einer Therapie, abgebildet werden. Hier liegt auch der Hauptanwendungsbereich des Verfahrens. Die BS ist nicht zu diagnostischen Zwecken einsetzbar, d.h. sie unterscheidet nicht zwischen allgemeinen und depressiven Befindensstörungen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung war dies auch nicht erforderlich, da die Skala zusammen mit anderen Tests eingesetzt wurde. Durch dieses Vorgehen wird auch der Forderung des Testautors entsprochen, bei der klinischen Interpretation der Werte eines Patienten in der BS zusätzliche Informationen über den Patienten zu berücksichtigen, da ein hoher Wert z.B. entweder von einer Unpäßlichkeit (Magenverstimmung, Ärgerlichkeit) oder aber einer neurotischen oder depressiven Störung herrühren könnte. Die Befindlichkeits-skala von ZERSSSEN ist an der Normalbevölkerung und an psychiatrischen Patienten geeicht. Reliabilität und Validität wurden auf verschiedene Arten geprüft und weisen das Verfahren als

besonders gut konstruiert und getestet aus (s. ZERSSEN, D. v. & KOELLER, D. M., 1976, S. 11 - 23).

Im Rahmen klinischer und pharmakologischer Längsschnittuntersuchungen wird es häufig eingesetzt, nicht zuletzt auch aus Gründen der Anwendungs- und Auswertungsökonomie (ZERSSEN, D. v., KOELLER, D. M. & REY, E.-R., 1970). Die Testabnahme dauert etwa 3 - 10 Minuten, wobei bei nicht allzu schwer gestörten Patienten auf die Anwesenheit eines Testleiters verzichtet werden kann. Im Vergleich mit anderen Selbstbeurteilungsskalen (z.B. Depressions-Skalen nach BECK, A. T. et al, 1961 und nach ZUNG, W. W. K., 1965) erweist sich die BS hinsichtlich Reliabilität, Validität und Anwendungskomfort als durchaus gleichwertig.

4.3.5. HAMILTON-DEPRESSIONSSKALA

Mit der Depressionsskala von HAMILTON (1960) wurde an den Tagen 0, 7 und 21, bzw. beim vorzeitigen Ausscheiden des Patienten aus der Studie eine Einschätzung der Intensität des depressiven Syndroms durch den behandelnden Arzt vorgenommen. Durch die Verwendung einer standardisierten Fremdbeurteilungsskala werden Objektivität und Reliabilität des Expertengutachtens (Arzturteil) erhöht; vor allem lässt sich eine wesentlich größere Beurteiler-Übereinstimmung (Inter-Rater-Reliabilität) erreichen, was sich in unserer Untersuchung als besonders wichtig erwies, da die Patienten von verschiedenen Experten (den behandelnden Ärzten) beurteilt wurden. Die Inter-Rater-Reliabilität wird von HAMILTON mit zwischen $r = .84$ bis $r = .90$ angegeben (GEBHARDT, R. et al., 1969, S. 624). In die Begutachtung sollen Informationen aus der Exploration und alle weiteren verfügbaren Informationen über den Zustand und das Befinden des Patienten zum jeweiligen Testzeitpunkt eingehen.

In der Skala werden 21 Symptome nach einem Punktesystem (zur Diskussion der Punktevergabe s. HAMILTON, M., 1972, S. 102) beurteilt: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafstörungen und Schlafstörungen am Morgen), Arbeit, Hemmung, Erregung, Angst (psychische und somatische Symptome), körperliche Symptome (gastrointestinal und allgemein), Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome. Ein Gesamtwert, in den die letzten vier Symptome nicht eingehen, wird für jeden Patienten errechnet. Der Gesamtwert der HAMILTON-Skala erwies sich als reliabel und kaum geschlechtsabhängig (BAUMANN, U., 1976). Die formale Genauigkeit wird als gut bezeichnet. In den Untersuchungen von BAUMANN zeigte das Item "Genitalsymptome" ungenügende Trennschärfe und starke Geschlechtsabhängigkeit.

Diskutiert wird auch die Möglichkeit einer Berücksichtigung der Wahnsymptome und der Tagesschwankungen im Gesamtwert. Die Problematik der Anwendung von Bewertungsskalen sowie ihre Einsatzmöglichkeiten werden bei HAMILTON (1972) dargestellt.

4.4. STATISTISCHE VERFAHREN

Der überwiegende Teil des gesamten Datenpools erreicht Ordinal- oder Rangskalen-Niveau. Da verschiedene Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer Modelle der Datenanalyse nicht uneingeschränkt als gegeben anzunehmen waren (z.B. Normalverteilung, Varianzhomogenität, Intervallskalenniveau), wurden bei der Auswertung der Daten Methoden herangezogen, die auf Normalverteilungsannahmen verzichten, auf "verteilungsunabhängige" Methoden (z.B. SIEGEL, S. 1956, LIENERT, G. A., 1978).

1. Da die Patienten während der Behandlung an 5 verschiedenen Tagen (Tag 0, 3, 7, 14, 21) getestet wurden, bietet sich eine graphische Darstellung des Verlaufs der Meßdaten im zeitlichen Kontinuum an. Eine solche Darstellung gibt einen ersten Eindruck über den Verlauf, d.h. den Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und den erfaßten Merkmalen (z.B. Befindlichkeit, Ängstlichkeit, depressive Stimmung, psychomotorische Leistung). Die Darstellung von 29 Einzelverläufen ist unübersichtlich, daher werden Medianverläufe der gesamten Stichprobe abgebildet. (Zur mathematisch-statistischen Weiterverarbeitung der Einzelverläufe durch konfigurationsfrequenzanalytische Verfahren s. Punkt 3).

Der Median (Zentralwert) als Maßzahl zur Trennung der "unteren 50 %" der Meßwerte von den "oberen 50 %" sowie die Angabe des "mittleren Quartilabstands" (Differenz zwischen 3. und 1. Quartil, d.h. der Bereich, in dem 50 % der Daten liegen) sind für die Mehrzahl der vorliegenden Daten angemessener als arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (FRÖHLICH, W. D. & BECKER, J. 1971, S. 91). Bei den auf Intervall- und Rationalskalenniveau meßbaren Daten werden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Bei qualitativen und kategorialen Daten wie Laborbefunde, Anamnese-daten, werden Häufigkeits- und Prozentangaben gemacht.

4.4.2. WILCOXON/WILCOX-Test, U-Test

Zur Beurteilung und Prüfung der Frage, ob sich die Testwerte der Patienten von einem Zeitpunkt zum nächsten oder vom Beginn bis zum Ende der Behandlung signifikant veränderten, d.h. ob sich im zeitlichen Verlauf eine Veränderung der Werte im Sinne eines positiven Einflusses der Behandlung nachweisen ließ, wurde das verteilungsfreie Verfahren für multiple Lokationsvergleiche zwischen abhängigen Stichproben nach WILCOXON und WILCOX (1964) angewendet (s. LIENERT, G. A., 1973, S. 364). Dieser Test ermöglicht einen Vergleich von $k - 1$ Behandlungen mit einer Kontrolle; d.h. in unserer Untersuchung den Vergleich eines Zeitpunktes mit allen übrigen, z.B. Tag 0 mit Tag 3, Tag 7, Tag 14, Tag 21 oder Tag 3 mit Tag 7, 14, 21 usw. Dabei wird folgendermaßen verfahren: die Werte eines jeden Patienten an den 5 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten werden in Rangwerte (1 - 5) übergeführt. Sodann werden die Rangsummen für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte gebildet und miteinander verglichen. Prüfgröße ist die absolute Differenz d_i zwischen der Rangsumme T_i des Zeitpunktes i und der Rangsumme der Kontrolle T_0 :

$$d_i = T_i - T_0$$

D_i ist unter H_0 asymptotisch proportional zu DUNNETT's t verteilt. Aus Tafel VI-6-1-1 des Tafelbandes (LIENERT, G. A., 1973) können die Schranken und die kritischen Werte ermittelt werden. Erreicht oder überschreitet eine Differenz der Rangsummen zwischen zwei Zeitpunkten die vereinbarte α -Schranke, so ist der Lokationsunterschied zwischen den beiden Behandlungszeitpunkten auf dem betreffenden Niveau signifikant.

Der U-Test nach MANN & WHITNEY (1947) ist ein Rangsummentest, der auch bei kleinen Stichproben (um 10) sehr effizient ist (Effizienz im Vergleich mit dem parametrischen t -Test: 95 %). Das Verfahren wurde in der vorliegenden Untersuchung unter anderem eingesetzt, um Unterschiede zwischen den Patienten-Teilgruppen: Patienten mit Plasmaspiegel-Untersuchung ("Kinetik-Patienten", $n = 7$) und Patienten ohne Plasmaspiegel-Untersuchung (restliche Patienten, $n = 22$) zu prüfen (s. OTT, G., 1983).

4.4.3. KONFIGURATIONS-FREQUENZ-ANALYSE

Nach der graphisch-deskriptiven Darstellung der Verläufe und dem Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede in den Testwerten der Patienten zwischen den verschiedenen Zeitpunkten war es uns ein Anliegen, durch detailliertere Betrachtung der Daten zu untersuchen, ob sich unterschiedliche "Verlaufstypen" herausfinden lassen, d.h. ob es homogene Untergruppen von Patienten gab, die in spezifischer - von anderen Patienten abweichender - Weise auf die Behandlung reagierten. Bei der Betrachtung der Einzelverläufe konnten wir nämlich Gruppen von Patienten erkennen, deren Testwertverläufe in der Zeit andere Gestalt hatten als die anderer Gruppen. Bei der Bildung der Medianverläufe über alle Patienten wurden diese heterogenen Einzelverläufe nivelliert: Patienten, deren Testwerte sich kontinuierlich verbesserten, wurden mit solchen, deren Werte von einem zum anderen Zeitpunkt stark schwankten oder sich nur wenig verbesserten, zusammen betrachtet.

Zur Analyse der als wesentlich erachteten Unterschiede wurden konfigurationsfrequenzanalytische Verfahren (LIENERT, G. A. 1973; KRAUTH, J. & LIENERT, G. A. 1973; BARTOSZYK, G. D. & LIENERT, G. A. 1978) eingesetzt. Die Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA) ist ein multivariates verteilungsfreies Verfahren, mit dem sich Typen und Syndrome auffinden lassen. Dieses Modell fordert nominal- und ordinalskalierte Daten, da nur die Vorzeichen betrachtet werden. Parametrische multivariate Modelle kamen nicht in Betracht, weil sie bei der gegebenen Datenbeschaffenheit die Ergebnisse wesentlich beeinflusst hätten. Der Einfluß der Statistikmodelle ließe sich bei der Interpretation der Ergebnisse nicht eindeutig als Artefakt vom Einfluß der Behandlung trennen.

Die KFA ist ein heuristisches Verfahren, d.h. sie deutet Zusammenhänge zwischen Variablen an oder schließt Zusammenhänge aus. Dadurch kann sie zur Hypothesenbildung im Hinblick auf weiterführende Untersuchungen dienen.

3.1. Die Folgedifferenzen-KFA (KRAUTH, J. 1973; LIENERT, G. A. 1978, S. 995) kann für Verläufe, wie sie in dieser Untersuchung vorliegen, verwendet werden und Aufschluß darüber geben, ob eine Variable (z.B. die Leistung im LtD), die an jedem Patienten mehrmals gemessen wurde, im beobachteten Zeitraum ihre Lage verändert oder ob sie lokations-stationär bleibt. Dazu werden die Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden Meßzeitpunkten ($D_1 = X_2 - X_1$, $D_2 = X_3 - X_2$, $D_3 = X_4 - X_3$, $D_4 = X_5 - X_4$) als Folgedifferenzen, auch Erstdifferenzen genannt, bestimmt und anhand der Vorzeichen der Differenzen Aussagen über den Verlaufstrend gemacht. Bei überwiegend positiven Vorzeichen liegt ein steigender Verlaufstrend vor. Aus der Anzahl der Meßzeitpunkte ergibt sich die Anzahl möglicher Vorzeichenmuster: bei 5 Zeitpunkten (Tag 0, 3, 7, 14, 21) ergeben sich $2^4 = 16$ Vorzeichenmuster. Unter der Nullhypothese (Verlaufshomogenität und Trendlosigkeit) ist der Erwartungswert für alle Muster gleich ($N/16$). Betrachtet man die wöchentliche Veränderung der Patientenwerte (Tag 0/7, Tag 7/14, Tag 14/21), so erhält man $2^3 = 8$ Vorzeichenmuster, die unter H_0 den Erwartungswert $N/8$ haben. Stellt sich heraus, daß einige Vorzeichenmuster, z.B. "- + + +", d.h. einer anfänglichen Verschlechterung des Zustandes folgt eine bis zum Schluß anhaltende monotone Verbesserung, über Zufall häufig vorkommen ("überfrequentiert"), andere dagegen selten oder nie ("unterfrequentiert"), z.B. "- - - -", d.h. eine ständige Verschlechterung, so kann man annehmen, daß eine Behandlungswirkung im durch die Konfigurationsmuster angedeuteten Sinne vorliegt. Die gefundenen Verlaufstypen werden asymptotisch über den χ^2 -Test auf Signifikanz geprüft, wobei eine α -Adjustierung vorgenommen werden muß.

3.2. Die Mediandifferenzen-KFA (BARTOSZYK, G. D. & LIENERT, G. A. 1978) ist ein Verfahren, das im Gegensatz zur Erstdifferenzen-KFA den allgemeinen Trend der Gesamtverläufe, wie er durch die Mediankurven dargestellt wurde, berücksichtigt. Dabei werden die Einzelverläufe mit der Medianverlaufskurve verglichen. Ein positives Vorzeichen bedeutet in diesem Fall, daß die Einzelkurve an einem bestimmten Zeitpunkt über der Mediankurve, ein negatives Vorzeichen, daß sie darunter liegt. Bei 5 Meßzeitpunkten kann man daher 5 Differenzen bilden, d.h. die 5 Vorzeichen können in $2^5 = 32$ Mustern vorkommen. Da mit wachsender Zahl der möglichen Muster die Besetzungshäufigkeiten rapide abnehmen und die Erwartungswerte gegen 0 gehen, war es angezeigt, die Zeitpunkte zu reduzieren und nur wöchentliche Veränderungen bzw. die Werte am Anfang und am Ende der Behandlung zu betrachten. Die Entscheidung über Annahme oder Zurückweisung der Nullhypothese und Signifikanzprüfung erfolgt wie bei Folgedifferenzen-KFA.

3.3. Um den Verlauf der Testwerte der Patienten in Beziehung zu setzen zu ihrem jeweiligen Ausgangswert, bildeten wir die Differenzen der verschiedenen Testtage zum Aufnahmetag (0./3., 0./7., 0./14., 0./21. Tag) und analysierten die Vorzeichenmuster mittels KFA. Bei diesem Vorgehen sollte der initiale Schweregrad der Erkrankung stärker berücksichtigt werden. Durch den Vergleich der Testwerte während der Behandlung mit dem Basiswert (Tag 0) konnte in einigen Fällen mit größerer Berechtigung von einer Besserung oder deren Fehlen gesprochen werden als beim Vergleich der aufeinanderfolgenden Testtage. Bsp.: Hinter der Vorzeichenfolge "- + + +" kann sich ein Verlauf wie in Abb. I oder aber ein Verlauf wie in Abb. II verbergen.

Im ersten Fall wird man eher von einer Verschlechterung oder einem unveränderten Zustand nach der Behandlung sprechen, während im zweiten Fall nach einer anfänglichen Verschlechterung das Ergebnis der Behandlung als positiv beurteilt werden kann.

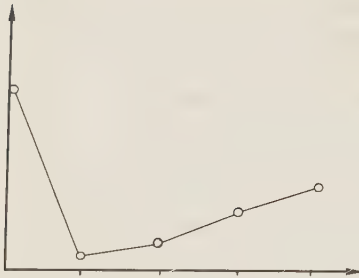


Abbildung I

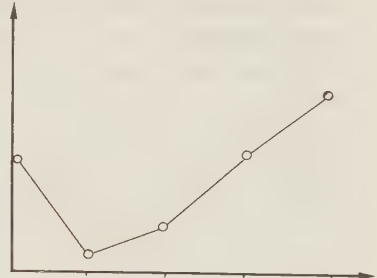


Abbildung II

4.4.4. ANALYSE VON VERLAUFSTYPEN DURCH ANPASSUNG ORTHOGONALER POLYNOME

Bei Untersuchungen, in deren Verlauf mehrfache Messungen einer oder mehrerer Variabler durchgeführt werden, so z.B. auch in klinischen Studien, in denen der Einfluß einer Droge auf physiologische (Blutdruck, Herzfrequenz) oder psychische (Befindlichkeit, Angst) Variable durch kontinuierliches oder in bestimmten Abständen durchgeführtes Messen der interessierenden Größen erfaßt werden soll, ist die Auswahl angemessener statistischer Auswertungsverfahren besonders wichtig. Für jeden Patienten erhält man eine Reihe abhängiger Daten (Zeitreihe), die durch eine mehr oder weniger lange Verlaufskurve darstellbar sind. Sofern es sich um normalverteilte Variable auf hohem Skalenniveau handelt und die Anzahl der Meßzeitpunkte klein ist, können varianzanalytische Auswertungen wie die von WINER (1971) beschriebenen Methoden für wiederholte Messungen ("repeated measures") verwendet werden. Diese und ähnliche Auswertungsverfahren erfordern jedoch faktorielle Versuchspläne, die den meisten medizinisch-pharmakologischen Untersuchungen nicht zugrunde liegen oder nicht zugrunde gelegt werden können.

Eine andere Art von Untersuchungen mit Meßwiederholungen liegt vor, wenn etwa die Veränderung der Gehirnstromaktivität nach Gabe eines schnell wirkenden Antikonvulsivums betrachtet werden soll. Es werden in diesem Fall bei einer langdauernden EEG-Ableitung "unendlich" viele Daten erhoben. Diese langen Zeitreihen können (nach Analog-Digital-Umwandlung, oder bei Möglichkeit der "on-line"-Verarbeitung direkt) mit der Methode der FOURIER-Transformation weiterverarbeitet und eine Spektralanalyse durchgeführt werden (BENDAT, J. S.

& PIERSOL, A. G., 1971; BOX, G. E. P. & JENKINS, G. M., 1976; REVENSTORF, D., 1979).

Bei einer mittleren Anzahl von Meßwiederholungen an denselben Individuen kann als Auswertungsmöglichkeit der Versuch einer Anpassung von "Spline-Funktionen" (PRESTELE, H. et al., 1979) an die Daten unternommen werden. Dieses Vorgehen wird auch empfohlen, wenn die Messungen nicht nach einem Plan mit gleichen Zeitabständen zwischen den Meßpunkten vorgenommen werden oder wenn unterschiedlich viele Meßpunkte bei den einzelnen Individuen vorliegen (ARNOLD, K. & HEERKLOTZ, B., 1980).

In der vorliegenden Untersuchung wurden an fünf Meßzeitpunkten verschiedene Daten an den Patienten erhoben; es liegen also Verlaufskurven der einzelnen Tests für jeden Patienten vor. Wie oben schon dargestellt, zeigte sich bei der Inspektion dieser Kurven, daß bei manchen Patienten in den ersten Tagen der Behandlung zunächst eine Verschlechterung des Befindens (BS, EDS, SasM u.a.) und der Leistung im LtD eintrat, im weiteren Verlauf der Untersuchung dann jedoch eine stetige Verbesserung der Testwerte beobachtet wurde. Bei manchen Patienten zeigte sich gleich von Beginn an bis zur zweiten Woche eine durchgängige Verbesserung, während sich in der dritten Woche ein - meist leichtes - Absinken der Leistung bzw. der selbstbeurteilten Stimmung einstellte. Die Medianbildung über alle Patienten führte zu einem Kurvenverlauf, der eine stetige Verbesserung der Depression im Laufe der Behandlung anzeigte. Die Besserung war jedoch bei vielen Patienten wesentlich eindrucksvoller als es der über alle Patienten gemittelte Verlauf, in den auch die Werte einiger Patienten eingingen, die sich nicht verbesserten, erkennen läßt. Für die Verlaufskurven unserer Patienten bot sich daher neben der graphischen Darstellung ein von KRAUTH (1973) und

LIENERT (1978) vorgeschlagenes Vorgehen zur Auswertung von Kurvenverläufen an. Beim Vorliegen von mehr als drei Meßwiederholungen pro Variable empfehlen sie, die Verlaufskurven der Patienten durch orthogonale Polynome

$$y = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + \dots + B_n X_n$$

zu approximieren und die erhaltenen Polynomkoeffizienten (Niveau, Steigung, Krümmung, Schwingung der Kurven) auszuwerten (LIENERT, G. A., 1978, S. 998). Bei diesem Vorgehen werden anstelle der Meßwiederholungen die Polynomkoeffizienten als "Pseudoobservable" weiterverarbeitet. Es kann nun zum ersten global geprüft werden, ob die Verlaufskurven der Patienten homogen sind (Nullhypothese), oder ob sich Untergruppen homogener Verläufe, sog. Verlaufstypen nachweisen lassen. Prüfgröße ist das Gesamt- χ^2 der Tabelle der Vorzeichenkonfigurationen. Zum anderen kann man etwaige Verlaufstypen mit 2-Felder- χ^2 -Tests nachweisen. Das Aufsuchen und der Nachweis von Verlaufstypen ist gerade bei medizinisch-pharmakologischen Studien zur Wirkung von Psychopharmaka - wie in unserem Fall - von besonderem Interesse, wenn auch in dieser Richtung keine Untersuchungen durchgeführt wurden (s. aber BLAHA, L. et al., 1979 & LEHRL, S. et al., 1980).

Bei der Anpassung der Orthogonalpolynome^x wurde folgendermaßen vorgegangen:

Jeder Meßwert eines Patienten an den vier Untersuchungszeitpunkten Tag 0, Tag 7, Tag 14, Tag 21 wird mit dem bei FISHER & YATES (1963, S. 98) angegebenen Koeffizienten des Polynoms erster Ordnung multipliziert. Die Summe der Produkte der Meßwerte kennzeichnet den Anteil des linearen Trends an dem Einzelverlauf. Sodann werden die Meßwerte derselben Person mit dem Koeffizienten des Polynoms zweiter Ordnung multipliziert. Die

^xDie orthogonalen Polynome wurden bei der Firma Anfomed berechnet.

Summe dieser Produkte repräsentiert den Anteil des quadratischen Trends am Verlauf der Testwerte. Entsprechend läßt sich aus der Summe der Produkte der Meßwerte mit dem Koeffizienten des Polynoms dritter Ordnung der Anteil des kubischen Trends am Verlauf der Kurve ablesen. Auf die Berechnung höherer Trends konnte in unserem Fall verzichtet werden (s.u.). In gleicher Weise wurden für die Werte aller Patienten orthogonale Polynome berechnet. Die Testwerte am Tag 3 gingen nicht in diese Auswertung ein, da die Berechnung orthogonaler Polynome äquidistante Beobachtungen fordert. Die Vorzeichen der so berechneten Summenwerte wurden für die weitere statistische Auswertung mit Methoden der KFA verwendet. Mit den Trendmaßen S_0 (Niveau-Maß), S_1 (Steigungsmaß), S_2 (Krümmungsmaß) und S_3 (Schwungsmaß) kann man sowohl die Verlaufskurven der einzelnen Patienten beschreiben als auch die verschiedenen Kurven miteinander vergleichen.

In unserer Untersuchung haben wir eine Analyse der linearen und quadratischen Trends der Kurvenverläufe durchgeführt. Die Betrachtung von Schwingung und höheren Trends war wegen der Kürze der Zeitreihen nicht zweckmäßig. Bei der Darstellung der Kontingenztabellen der 4 Vorzeichenmuster (+ +, + -, - +, - -) repräsentiert das erste Vorzeichen den linearen, das zweite den quadratischen Trend. Zur Verdeutlichung der durch die Vorzeichenkonfigurationen abgebildeten Kurvenverläufe sollen die folgenden Abbildungen I bis IV (modifiziert nach BLAHA, L. et al., 1979) dienen:

VORZEICHENMUSTER:

"+ +": positiver linearer und
positiver quadrat. Trend



Abb. I

"+ -": positiver linearer,
negativer quadrat. Trend

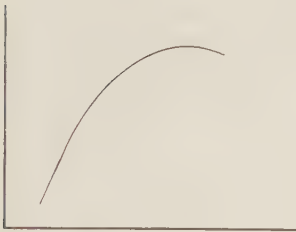


Abb. II

"- +": negativer linearer,
positiver quadrat. Trend

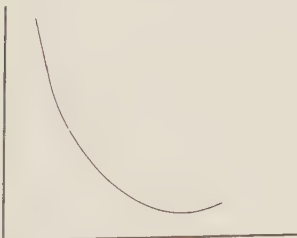


Abb. III

Diesem Vorzeichenmuster entspricht der Kurvenverlauf einer kurzen Zustandsverschlechterung am Anfang, der nach kurzer Latenzzeit eine durchgehende Verbesserung folgt. In der Folgedifferenzen-KFA wird dieser Verlauf durch das Vorzeichenmuster "- + + +" vertreten.

Die Besserung beginnt sofort und setzt sich über den größten Teil des Beobachtungszeitraumes fort. Am Ende der Behandlung macht sich ein leichtes Absinken der Testwerte bemerkbar. Das Vorzeichenmuster "+ + + -" in der Folgedifferenzen-KFA entspricht diesem Verlauf.

Ein negativer linearer Trend bedeutet bei den meisten Testverfahren eine Besserung der Depression. Der hier dargestellte Verlauf zeigt eine von Anfang an bestehende Verbesserung, die fast bis zum Ende des Behandlungszeitraumes aufrechterhalten wird. Die Vorzeichensequenz "- - - +" gibt den hier dargestellten Verlauf wieder.

"- -": negativer linearer
und negativer quadrat.
Trend

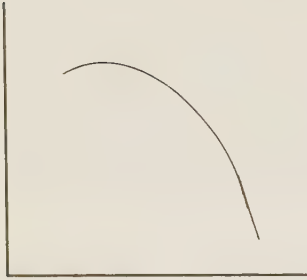


Abb. IV

Ein solcher Verlauf wird durch eine Vorzeichenkombination "+ - - -" in der Folgedifferenzen-KFA repräsentiert. Bei den meisten der in der Untersuchung eingesetzten Tests bedeutet er, daß die Patienten in den ersten drei Tagen über eine Verschlechterung ihres Befindens berichten, was sich als Latenzzeit bis zum Eintritt der Wirkung des Medikaments interpretieren läßt. Dann zeigt sich eine Besserung, die bis zum Ende der Behandlung zunimmt.

5. ERGEBNISSE

5.1. VERGLEICH DER TESTWERTE ZU DEN VERSCHIEDENEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN

5.1.1. SELBSTBEURTEILUNGSVERFAHREN

BEFINDLICHKEITSSKALA BS/BS'

Bei Betrachtung der Mediane der Gesamtgruppe zeigt sich eine Abnahme dieser Werte von einem zum nächsten Untersuchungszeitpunkt. Vom Aufnahmetag zum dritten Tag ist der Median fast unverändert, dann jedoch sinkt er bis zum Ende der ersten Behandlungswoche um 8 Wertpunkte, in der zweiten Woche um weitere 4 Punkte und bis zum Behandlungsende um nochmals 3 Punkte. Die Medianwerte spiegeln also eine durchgehende Verbesserung der Befindlichkeit vom 3. bis zum 21. Tag wider. Die Unterschiede der Mediane erreichen jedoch noch keine statistische Signifikanz.

BS/BS'	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	42,33	41,75	34,0	29,75	27,0
mittlerer Quartilabstand	14,75	21,25	20,5	14,79	24,75
N	29	27	28	25	21

Tabelle 5.1.1.1.: Medianwerte im Längsschnittvergleich,
mittlere Quartilabstände und Stichproben-
umfang in der Befindlichkeitsskala

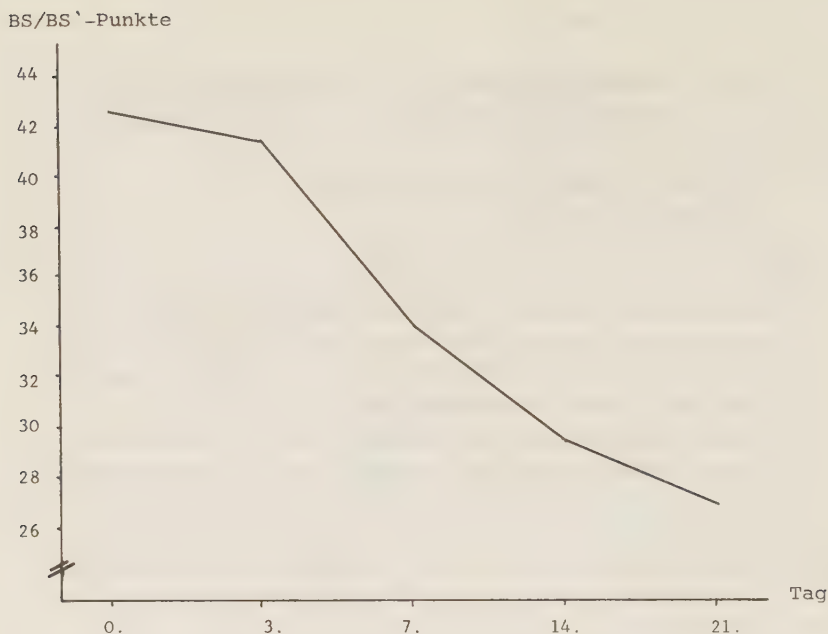


Abbildung 5.1.1.1: Medianverlauf in der Befindlichkeitsskala

ANGST-AGGRESSIVITÄTS-SKALA

Bei der Berechnung der Mediane der AAS wurden getrennt der Gesamtwert und die Punktwerte der drei Dimensionen Angst, Spannung und Aggressivität betrachtet.

Es zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall des Gesamtwertes bis zum 14. Tag, dem in der letzten Behandlungswoche ein leichter Anstieg folgte. Die Unterschiede der Testwerte an den einzelnen Tagen sind jedoch nicht so groß, daß sie als statistisch bedeutsam gelten können.

Die Aufsplitterung des Gesamtwertes in der Angst-Aggressivitäts-Skala nach den Angst-, Spannungs- und Aggressionswerten zeigt folgende Resultate: das Niveau der Angstwerte liegt höher als bei Spannung und Aggressivität. Die Angst nimmt im Mittel während der ersten Woche ab, während die Spannung erst in der zweiten Behandlungswoche abnimmt und in der dritten wieder ansteigt. Die Aggressivitätswerte bleiben während des gesamten Beobachtungszeitraums auf ihrem niedrigen Niveau.

AAS: Gesamt	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	16.75	16.25	14.17	11.75	13.0
mittlerer Quartilabstand	12.42	15.0	9.80	9.0	9.82
N	29	28	28	25	21

Tabelle 5.1.1.2.I: AAS-Gesamtwert: Mediane, mittlere Quartilabstände und Anzahl der Patienten zu den 5 Zeitpunkten

AAS: Angst	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	7.6	8.0	6.0	5.92	6.0
mittlerer Quartilabstand	4.19	6.13	5.0	3.75	3.3
N	29	27	28	25	21

Tabelle 5.1.1.2.II: AAS-Angst: Ergebnisse der Testwerte in der Dimension Angst im Verlauf

AAS: Spannung	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	4.4	4.8	4.5	3.14	4.0
mittlerer Quartilabstand	6.05	6.69	4.75	3.96	4.88
N	29	27	28	25	21

Tabelle 5.1.1.2.III: AAS-Spannung: Testergebnisse an den
fünf Untersuchungstagen

AAS: Aggressivität	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	3.15	3.0	2.93	2.31	2.29
mittlerer Quartilabstand	2.09	2.28	2.57	1.92	4.21
N	29	27	28	25	21

Tabelle 5.1.1.2.IV: Mediane, mittlere Quartilabstände und
statistisches N in der Dimension
Aggressivität

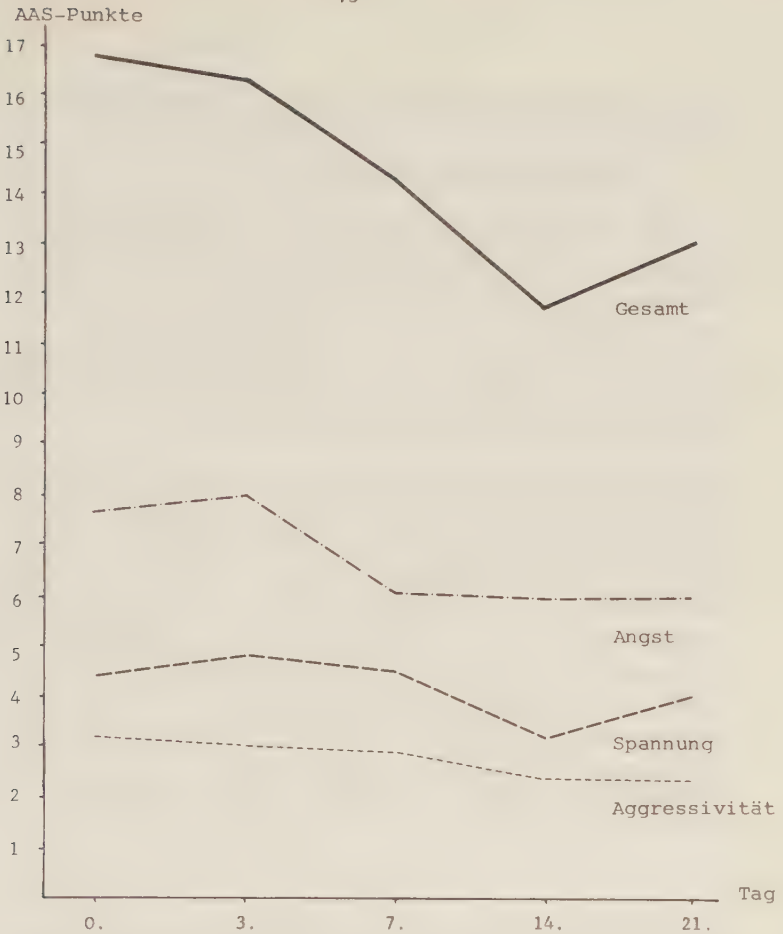


Abbildung 5.11.2: Medianverläufe der Angst-Aggressivitäts-Skala

SYNDROMSPEZIFISCHE SELBSTBEURTEILUNGS-SKALEN

ERLANGER DEPRESSIONS-SKALA

Bei den Medianwerten in der EDS ist im Gesamtwert eine durchgehende und deutliche Verbesserung im Verlauf der Behandlung festzustellen. Der Median verändert sich von 19 Punkten zu Beginn des Untersuchungszeitraums über 14 Punkte (Tag 7) auf 10,5 Punkte. Die Verringerungen zwischen Tag 0 und Tag 14, sowie zwischen Tag 0 und Tag 21 sind statistisch hochsignifikant ($\alpha = 1\%$).

Die Aufteilung des Gesamtwertes in die Werte der beiden Faktoren zeigt, daß die Verläufe der Testwerte auch hier der Form nach dem Gesamtwert-Verlauf entsprechen, natürlich auf niedrigerem Niveau. Faktor I (depressive Stimmung) weist eine monoton fallende Kurve auf, bei der die Unterschiede zwischen Tag 0 und Tag 14 sowie Tag 21 statistisch hochsignifikant sind ($\alpha = 1\%$) wie beim Gesamtwert. Beim Faktor II (Einschränkung der Expansivität verbunden mit Wendung gegen sich selbst) finden sich etwas geringere Veränderungen der Mediane; hier erreicht die Differenz zwischen Tag 0 und Tag 21 statistische Signifikanz ($\alpha = 5\%$).

EDS: Gesamt	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	19.0	18.0	14.0	10.5	10.5
mittlerer Quartilabstand	8.10	10.38	8.33	10.0	6.0
N	29	27	28	26	20

Tabelle 5.1.1.3.I: Gesamtwert-Mediane der EDS im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte

EDS: Faktor I	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	11.8	9.0	8.17	6.17	5.5
mittlerer Quartilabstand	5.62	5.04	5.17	6.58	6.5
N	29	27	28	26	20

Tabelle 5.1.1.3.II: EDS-Faktor I, Mediane, mittlere Quartilabstände und Patientenzahl zu den fünf Zeitpunkten

EDS: Faktor II	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	7.88	8.25	6.3	5.25	4.3
mittlerer Quartilabstand	4.88	6.9	4.25	3.96	3.75
N	29	27	28	26	20

Tabelle 5.1.1.3.III: Testwerte des Faktor II der EDS im Verlauf der Untersuchung

EDS-Punkte

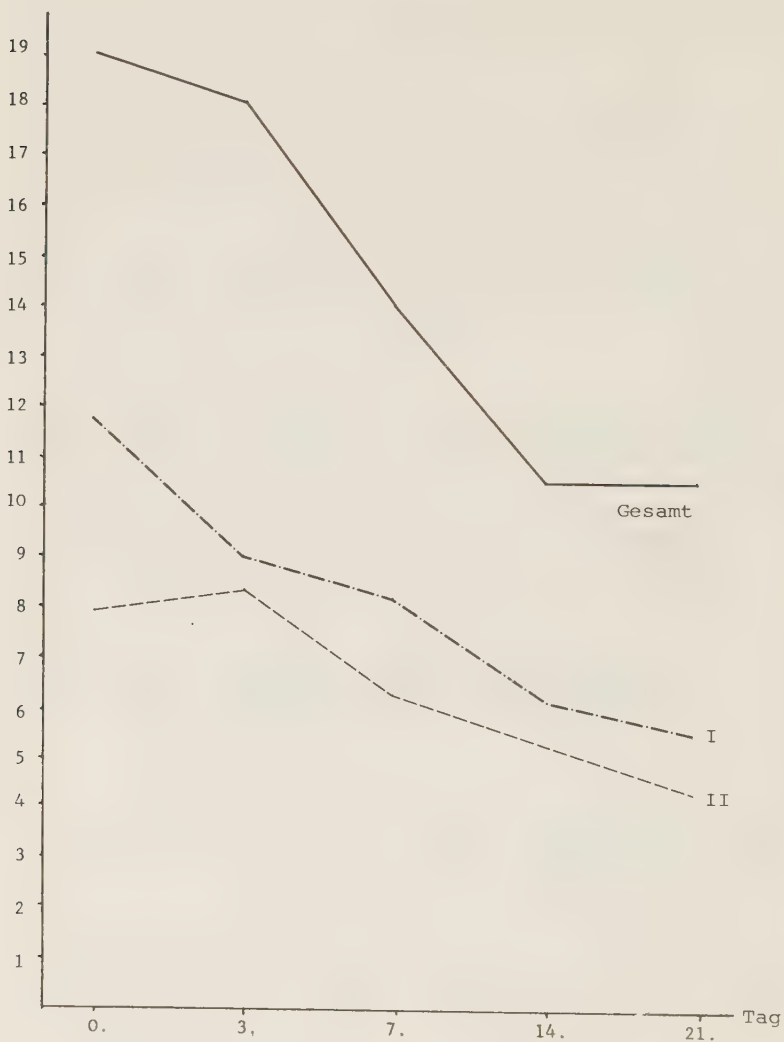


Abbildung 5.11.3: Medianverläufe der Erlanger Depressions-Skala: Gesamtwert, Faktor I und II

SKALA FÜR ALLGEMEINE SOMATISCHE MISSEMPFINDUNGEN

Bei den allgemeinen somatischen Mißempfindungen zeigt sich, im Unterschied zu der vorhergehenden Skala, in der ersten Behandlungswoche ein deutlicher Rückgang des Medianwertes um etwa 4 Punkte, das entspricht einer Änderung im Schweregrad von "mittlerer" nach "geringer" Symptomatik. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sinkt der Median nicht mehr wesentlich weiter ab. Statistische Signifikanz ($\alpha = 5\%$) erreichen die Medianveränderungen vom 0. zum 7. und zum 21. Behandlungstag.

SasM	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	12.8	11.67	9.0	9.0	8.0
mittlerer Quartilabstand	6.29	7.25	9.55	9.58	8.12
N	29	27	27	26	21

Tabelle 5.114: Testwert-Mediane in der SasM im Verlauf der Behandlung



Abbildung 5.114: Medianverlauf in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen

SKALA FÜR VEGETATIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN

Die Angaben der Patienten in der Skala für vegetative Funktionsstörungen ändern sich im Verlauf der Untersuchung nur wenig. Dies kommt auch in der nur geringfügigen Abnahme des Medians zum Ausdruck. Die Veränderungen im Zeitkontinuum müssen als im Zufallsbereich liegend angenommen werden, da keine von ihnen statistische Bedeutsamkeit erlangt.

SVF	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	15.33	15.67	13.5	12.25	11.5
mittlerer Quartilabstand	8.38	10.25	8.0	9.25	9.0
N	29	27	28	27	20

Tabelle 5.115: Auswertung der SVF-Daten, Mediane zu den Untersuchungszeitpunkten

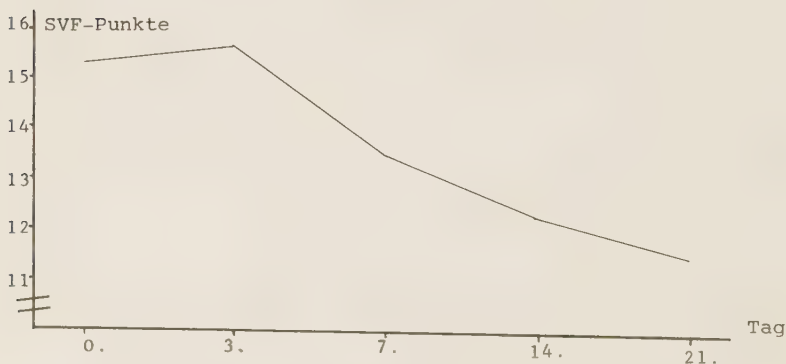


Abbildung 5.115: Medianverlauf in der Skala für vegetative Funktionsstörungen

SCHMERZ-KURZSKALA

Rund fünfzig Prozent der Patienten gaben bei den Untersuchungen an, keine Schmerzen zu haben. Die übrigen Patienten gaben nur geringfügige Schmerzen an. Daher liegen die Medianwerte in der Schmerzkurzskala sehr niedrig. Die Aufteilung des Gesamtwertes in die Faktoren Oberflächenschmerz, Tiefenschmerz und allgemeine Intensität bringt wenig Informationszuwachs und wird nur der Vollständigkeit halber angeführt. Veränderungen im Laufe der Behandlung wurden erwartungsgemäß nicht beobachtet.

SKS-gesamt	0.Tag	3.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
Median	0.16	0.25	0.17	0.26	0.20
mittlerer Quartilabstand	0.66	2.25	2.17	2.37	3.15
N	29	27	28	26	21

SKS: OS

Median	0.08	0.14	0.14	0.21	0.20
mittlerer Quartilabstand	0.58	0.64	0.64	2.14	1.02
N	29	27	28	27	21

SKS: TS

Median	0.08	0.18	0.17	0.18	0.16
mittlerer Quartilabstand	0.58	1.16	1.17	2.16	0.66
N	29	27	28	26	21

SKS: AI

Median	0.16	0.14	0.14	0.15	0.20
mittlerer Quartilabstand	0.66	0.64	0.64	0.65	1.15
N	29	27	28	26	21

Tabelle 5.146: Medianwerte der Schmerz-Kurzskala

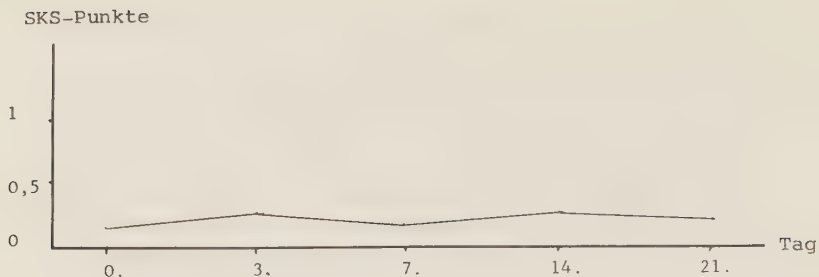


Abbildung 5.1.16: Medianverlauf des Gesamtwertes der Schmerz-Kurzskala. Auf die Darstellung der Medianverläufe der 3 Faktoren wird verzichtet, da sie sich auf dem gleichen Niveau bewegen.

SKALA ZUR ERFASSUNG DER TAGESSCHWANKUNGEN

Die Analyse der Stimmung über den Tag hinweg ist etwas schwieriger, da durch die Punktwerte weniger quantitative als vielmehr qualitative Aussagen gemacht werden:

- 0: das Befinden bleibt während des ganzen Tages gleich
- 0,5: das Befinden schwankt mehrmals während des Tages
- 1,0: das Befinden ist abends schlechter als morgens
- 1,5: das Befinden ist abends schlechter als morgens und schwankt mehrmals während des Tages
- 2,0: das Befinden ist morgens schlechter als abends
- 2,5: das Befinden ist morgens schlechter als abends und schwankt mehrmals während des Tages

Bei Beginn der Behandlung gaben 14 % der Patienten ($n = 4$) an, daß ihr Befinden während des Tages gleich bleibe, d.h.

sie bemerkten keine Tagesschwankungen. Bis zum Ende des Behandlungszeitraumes hatte sich der Prozentsatz dieser Patienten auf 40 % (n = 10) erhöht. Der Anteil der Patienten, die am Anfang ein Morgenpessimum ohne oder in Kombination mit Stimmungsschwankungen während des Tages (Punktwerte 2,0 bzw. 2,5) aufwiesen, verringerte sich von 62 % auf ca. 45 %. Aus diesen Beobachtungen läßt sich eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik hinsichtlich der Tagesschwankungen ablesen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick der verschiedenen Ausprägungen der Tagesschwankungen zu den einzelnen Zeitpunkten.

Symptom- Stärke \ Zeitpunkt					
	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21
0	4	8	10	10	6
	13.8%	29.6%	35.7%	37.0%	30.0%
0,5	3	2	4	3	2
	10.3%	7.4%	14.3%	11.1%	10.0%
1,0	1	3	0	0	0
	3.5%	11.1%			
1,5	3	2	3	1	3
	10.3%	7.4%	10.7%	3.7%	15.0%
2,0	8	6	8	5	4
	27.6%	22.2%	28.6%	18.5%	20.0%
2,5	10	6	3	8	5
	34.5%	22.2%	10.7%	29.6%	25.0%

Tabelle 5.1.1.7: Häufigkeitsdarstellung der einzelnen Ausprägungsmöglichkeiten der Tagesschwankungen zu den fünf Untersuchungszeitpunkten. In der Tabelle werden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben.

5.1.2. LEISTUNGSVERFAHREN

LEISTUNGSTEST FÜR ENDOGENE DEPRESSION

Betrachtet man den Median des LtD-Gesamtwertes an den fünf Untersuchungstagen, so zeigt sich ein Anstieg des Wertes während der dreiwöchigen Behandlung. Am Tag 0 beträgt der Median etwa 62.7, dem entspricht auf der Schweregradskala der Zustand einer leichten endogenen Depression. Bis zum 7. Tag bleibt der Medianverlauf auf diesem Niveau der leichten Depression (Medianwerte 61.0 und 62.5), um ab der zweiten Behandlungswoche deutlich anzusteigen. Diese Verbesserung der Werte hält bis zum Ende der Studie an; die Werte liegen bei 73, in einem Schweregradbereich, in dem die Depression fast als "fraglich" bezeichnet wird. Bei der Beurteilung dieses Medianverlaufs sollte beachtet werden, daß er eine Aussage über das gesamte Patientenkollektiv macht, und daß insbesondere die Schweregradbezeichnung (z.B. "leichte Depression") nicht zu der Annahme verleiten darf, es habe sich um eine homogene Gruppe leicht depressiver Patienten gehandelt. Bei unserem Krankengut waren allerdings, wie auch bei anderen klinischen Studien beobachtet wird, die unteren Schweregrade ("schwere" und "sehr schwere" Depression) leicht unterrepräsentiert. Die schwer depressiven Patienten wurden oft aus medizinisch-therapeutischen Überlegungen nicht in unsere Studie aufgenommen, sondern mit trizyklischen Antidepressiva behandelt. In Tabelle 5.1.2.4 werden zur Verdeutlichung dieses Sachverhalts die aus den LtD-Testwerten bestimmten Schweregrade der Erkrankung bei den einzelnen Patienten zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes angegeben. Die Behandlung mit Thombran[®] wurde bei den meisten Patienten fortgesetzt, jedoch konnten die Behandlungswirkungen im Rahmen dieser Studie nicht weiterverfolgt werden.

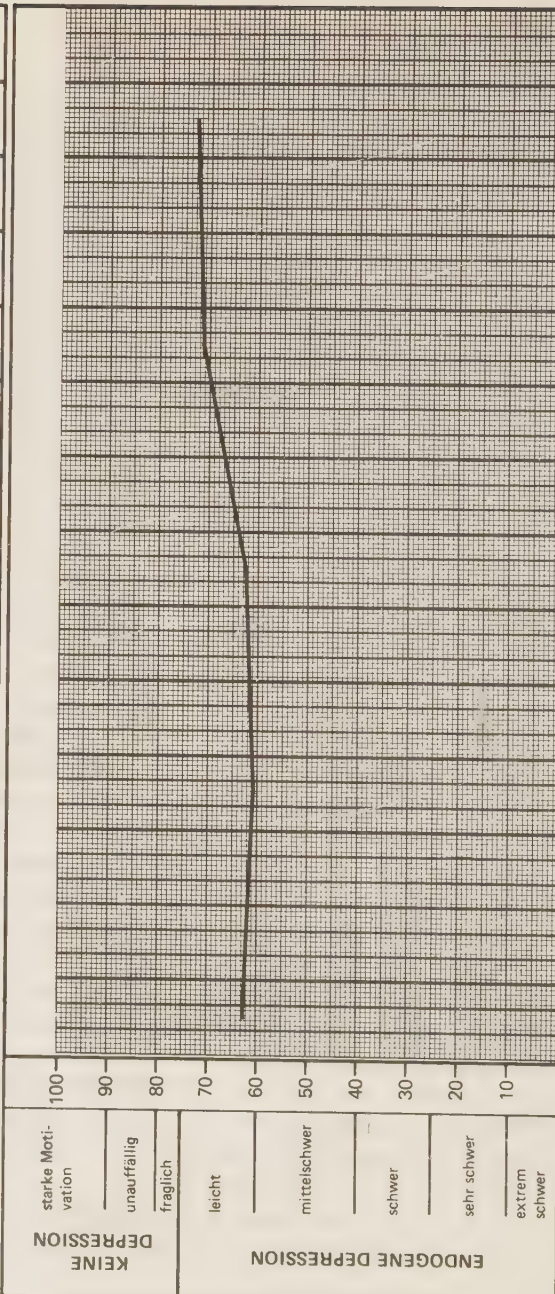
Patient		Schweregrad im LtD	
		Tag 0	Tag 21
1	59	mittelschwer	64 leicht
2	53	mittelschwer	49 mittelschwer
3	64	leicht	92 starke Motivation
4	90	unauffällig	nicht bestimmbar (Abbruch)
5	76	fraglich	87 unauffällig
6	86	unauffällig	76 fraglich
7	54	mittelschwer	62 leicht
8	76	fraglich	100 starke Motivation
9	20	sehr schwer	3 extrem schwer
10	78	fraglich	65 leicht
11	97	starke Motivation	97 starke Motivation
12	63	leicht	44 mittelschwer
13	60	mittelschwer/ leicht	74 leicht
14	69	leicht	89 unauffällig
15	63	leicht	94 starke Motivation
16	53	mittelschwer	83 unauffällig
17	35	schwer	75 leicht/fraglich
18	84	unauffällig	79 fraglich
19	28	schwer	71 leicht
20	35	schwer	64 leicht
21	63	leicht	50 mittelschwer
22	76	fraglich	58 mittelschwer
23	34	schwer	24 sehr schwer
24	98	starke Motivation	70 leicht
25	49	mittelschwer	98 starke Motivation
26	88	unauffällig	83 unauffällig
27	32	schwer	44 mittelschwer
28	43	mittelschwer	71 leicht
29	41	mittelschwer	73 leicht

Tabelle 5.1.1.: Depressions-Schweregrade im LtD der einzelnen Patienten zu Beginn der Behandlung und am Ende

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Beruf:
Schulbildung:

LtD-gesamt

Diagnose:

[illegible]

Testform

Bei der Signifikanzprüfung der Unterschiede zwischen den Zeitpunkten ergaben sich folgende Resultate:

die Veränderung des Medians vom 3. zum 14. Tag und die Veränderung vom 7. zum 21. Tag sind auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikant;

der Unterschied der Mediane zwischen Tag 3 und Tag 21 ist statistisch hochsignifikant ($\alpha = 1\%$).

LtD	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21
Median	62.67	61.0	62.5	72.5	73.0
mittlerer Quartilabstand	33.42	33.13	28.5	23.0	27.0
N	29	27	28	26	21

Tabelle 5.1.2.2.: Medianwerte, mittlere Quartilabstände und statistisches N im LtD an den fünf Untersuchungstagen

SUBJEKTIVES ZEITQUANT

Die Medianwerte im Buchstabenlesen (SZQ) verändern sich während der drei Wochen nicht wesentlich:

die Zeit, die zu Beginn durchschnittlich benötigt wurde, um die 20 Buchstaben vorzulesen (6.2 Sek.), steigt zunächst etwas an (bis 6.7 Sek. am Tag 7) und nimmt dann bis auf 5.5 Sekunden am Ende der Untersuchung ab. Eine Signifikanzprüfung dieser Veränderung zeigt, daß die Schwankungen als im Zufallsbereich liegend angenommen werden müssen.

SZQ	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21
Median	6.15	6.47	6.7	6.0	5.5
mittlerer Quartilabstand	1.4	2.11	1.82	2.07	1.4
N	28	27	28	25	21

Tabelle 5.1.2.3: Medianwerte (in Sekunden) des SZQ im Verlauf der Untersuchung

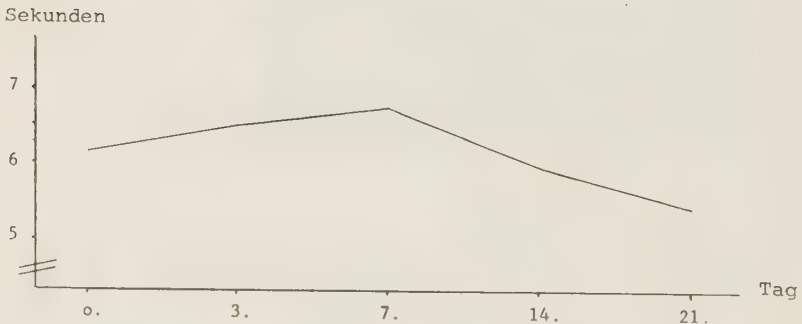


Abbildung 5.1.2.4: Graphische Darstellung des Medianverlaufs aus Tabelle 5.1.2.3.

ZAHLEN-NACHSPRECHEN, BUCHSTABEN-NACHSPRECHEN

Die Mediane der mittleren Anzahl nachgesprochener Zahlen und Buchstaben $ZN + BN/2$ liegen während des gesamten Zeitraums bei etwa 5.2. Daher kann auf eine weitere Ergebnisdarstellung verzichtet werden. Offensichtlich trägt dieses Verfahren bei unseren Patienten wenig zur Verlaufskontrolle der Erkrankung bei.

MEHRFACHWAHL-WORTSCHATZTEST MWT-B

Der MWT-B zur Abschätzung des prämorbidem Intelligenz- bzw. Leistungsniveaus wurde nur einmal durchgeführt. Es ergab sich bei den 29 Patienten ein Mittelwert der MWT-Rohpunkte von 29.0 bei einer Streuung von 4.48 Rohpunkten. Dies entspricht im Mittel einer durchschnittlichen Intelligenzausprägung bei den Patienten bei deutlichen Unterschieden im Einzelfall, wie durch die Streuung angedeutet wird.

5.1.3. FREMDBEURTEILUNGSVERFAHREN

HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALA

Mit der HamD-Skala wurde vom behandelnden Arzt am Aufnahme-tag, nach einer Woche und am Ende der Studie bzw. beim vorzeitigen Ausscheiden eines Patienten (Entlassung oder Umstellung auf eine andere Therapie) eine differenzierte Beurteilung des Krankheitsbildes des Patienten vorgenommen. Bei der Berechnung der Mediane zeigte sich ein deutlicher Rückgang der HamD-Gesamtwerte. In der ersten Behandlungswoche fällt der Median von 23 auf 13 Punkte, was einer auf dem 5 %-Niveau signifikanten Verbesserung schon in dieser frühen Therapiephase entspricht. Während des weiteren Verlaufs sinkt der Median nochmals ab, so daß die Veränderung zwischen Beginn und Ende der Untersuchung auf dem 1 %-Niveau sicherbar ist, also als statistisch hochsignifikant erwiesen ist. Der Schweregrad der Erkrankung, hier durch die diagnostische Erfahrung des Psychiaters bestimmt, nimmt durch die Behandlung sehr deutlich ab ($p < 0,01$).

HamD-Gesamt	0. Tag	7. Tag	21. Tag
Median	23.25	13.0	10.0
mittlerer Quartilabstand	5.79	16.75	16.75
N	29	29	28

Tabelle 5.13.1: Mediane des HAMILTON-Gesamtscores an den drei Untersuchungstagen

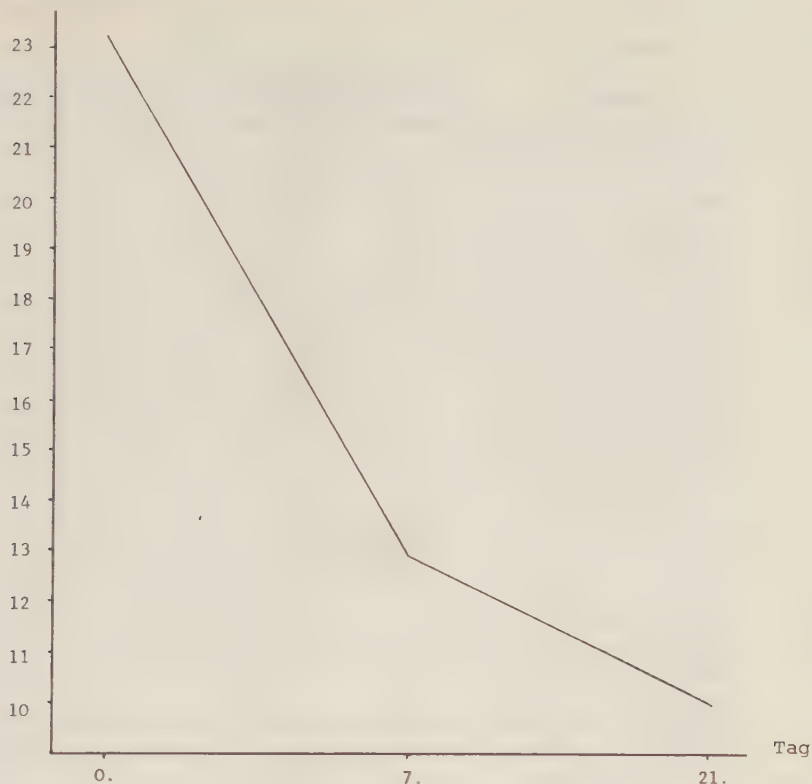


Abbildung 5.4.3.4: Medianverlauf der HAMILTON-Gesamtwerte

Wie bei der Beschreibung der HAMILTON-Depressions-Skala angedeutet wurde, kann die Analyse der Veränderung der Medianwerte in den einzelnen Items der Skala von Zeitpunkt zu Zeitpunkt weitere Informationen liefern. Eine differenziertere Beurteilung der Besserung hinsichtlich unterschiedlicher Symptome ist bei diesem Vorgehen (siehe auch PARIANTE, F., 1974) möglich. Es wurden die Ausprägungen aller zu beurteilenden Symptome zu den drei Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen.

Tabelle 5.4.3.2 und Abbildung 5.4.3.2 zeigen die Abnahme der Symptomausprägungen der Einzelitems.

Symptom	Tag 0	Tag 7	Tag 21
Depressive Stimmung	3.05	1.27	1.17
Schuldgefühle	0.96	0.65	0.37
Suizidalität	1.09	0.26	0.26
Einschlafstörungen	1.46	1.04	0.59
Durchschlafstörungen	1.32	0.80	0.64
Schlafstörungen am Morgen	1.38	0.75	0.60
Arbeit u. Interessen	3.59	1.67	1.23
depressive Hemmung	0.75	0.69	0.43
Erregung	0.26	0.31	0.18
Angst, psychisch	2.71	1.00	0.43
Angst, somatisch	1.18	0.35	0.31
körperliche Symptome (gastrointestinal)	1.02	0.69	0.58
körperliche Symptome (allgemein)	1.16	0.68	0.59
Genitalsymptome	1.00	0.41	0.22
Hypochondrie	0.41	0.41	0.43
Gewichtsverlust (a)	0.16	0.07	0.14
Gewichtsverlust (b)	0.00	0.12	0.30
Krankheitseinsicht	0.10	0.08	0.04
Tagesschwankungen (a)	0.84	0.29	0.68
Tagesschwankungen (b)	1.08	0.92	0.73
Depersonalisation	0.16	0.16	0.15
paranoide Symptome	0.04	0.02	0.02
Zwangssymptome	0.02	0.06	0.04

Tabelle 5.132.: Medianberechnung der Einzelitems der HAMILTON-Depressions-Skala an den drei Untersuchungstagen

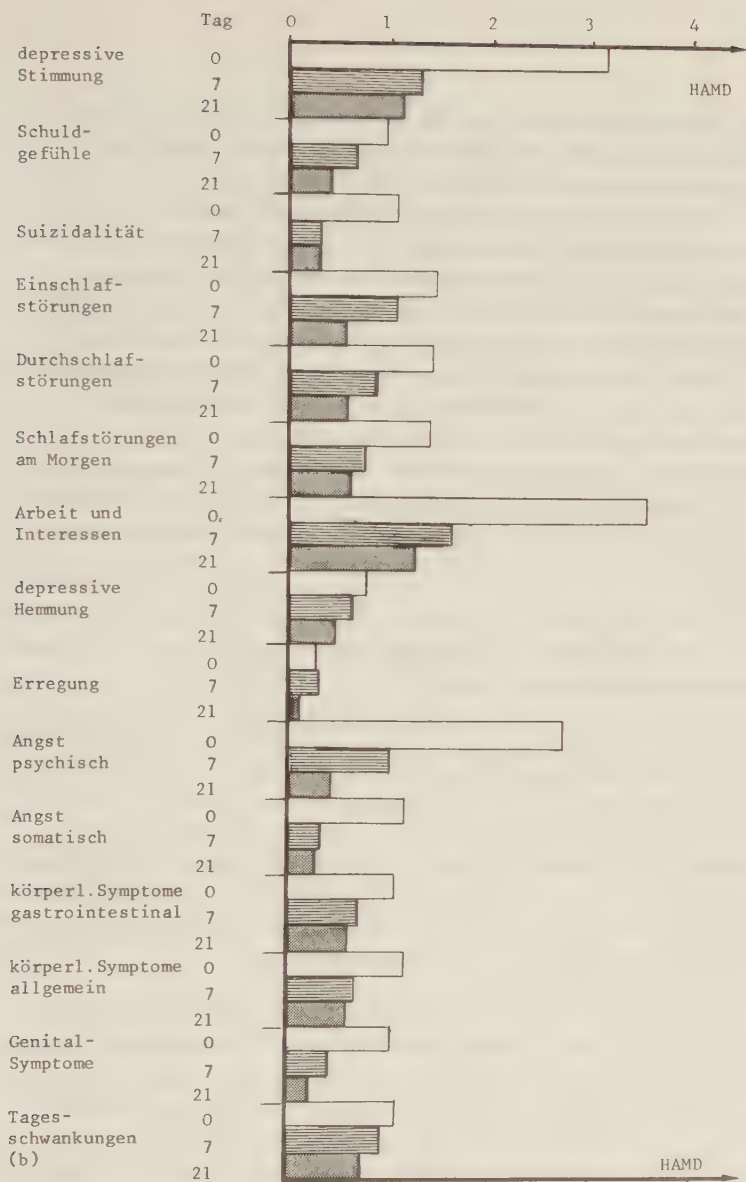


Abbildung 5.1.3.2.: Darstellung der Mediane pro Item zu den drei Zeitpunkten

Um eine Aussage über die Signifikanz der Symptomveränderungen machen zu können, prüften wir mit dem Vorzeichentest nach McNEMAR (LIENERT, G. A., 1973, S. 191 f) die Unterschiede zwischen den Tagen 0/7, 0/21 und 7/21 auf Signifikanz. Dieser verteilungsfreie Test erlaubt, zwei oder mehrere abhängige Verteilungen von Kategorialdaten zu vergleichen. Die Prüfgröße χ^2 in diesem Verfahren bezieht sich auf Veränderungen in positiver oder negativer Richtung. Unter der Nullhypothese sind positive und negative Vorzeichen (Differenzen) beim Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten gleich wahrscheinlich, d.h. die Veränderungen sind rein zufällig. Überwiegen dagegen beispielsweise die positiven Vorzeichen, so ist eine systematische, nicht zufallsbedingte, Veränderung anzunehmen, die mit der angegebenen Prüfgröße auf Signifikanz getestet wird.

Die Veränderungen der HAMILTON-Einzelwerte können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Veränderungen in der ersten Behandlungswoche, Tag 0 bis 7:

Zehn Symptome der Skala nehmen hochsignifikant ($p < 0,01$) ab, unter ihnen die Symptome depressive Stimmung, die drei Schlafstörungssymptome (4 - 6), psychische und somatische Angst. Ein Symptom, körperliche Symptome (gastrointestinal), vermindert sich signifikant ($p < 0,05$); elf Symptome nehmen nur unwesentlich ab, unter ihnen: Schuldgefühle, depressive Hemmung, Erregung und Tagesschwankungen.

In der zweiten und dritten Behandlungswoche (Tag 7 - 21) bessern sich die Einschlafstörungen noch einmal signifikant im Vergleich zur ersten Woche. Die übrigen Symptome verändern sich nicht, d.h. die in der ersten Woche erzielte Besserung bei elf Symptomen bleibt erhalten, wird jedoch, mit Ausnahme der Einschlafstörungen, nicht weiter verstärkt.

Betrachtet man die Veränderung im Zeitraum zwischen Tag 0 und Tag 21, also bei Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes, so zeigt sich eine hochsignifikante Verbesserung von elf Symptomen, sowie eine signifikante Besserung bei zwei weiteren Symptomen (Schuldgefühle und Tagesschwankungen), die sich in der ersten Woche noch nicht verändert hatten. Unter den neun unveränderten HAMILTON-Items befinden sich die klinisch relevanten Symptome "depressive Hemmung" und "Erregung". Die übrigen nicht signifikant veränderten Items haben nur wenig Bedeutung: Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht (diese war von Anfang an bei allen Patienten vorhanden), sowie die drei letzten Items, die in den Gesamtscore nicht eingehen.

Während der Trazodone-Behandlung verbesserten sich also mit Ausnahme der depressiven Hemmung und der Erregung alle wichtigen Symptome der Depression. Dabei ist zu beachten, daß die Mediane der Symptome "depressive Hemmung" und "Erregung" schon zu Beginn niedrig waren, so daß eine nennenswerte Verbesserung - der Mediane, nicht der Werte bei einzelnen Patienten - kaum zu erwarten war.

GLOBALES ARZTURTEIL

Als zweites Fremdbeurteilungsverfahren wurde eine globale Einschätzung der depressiven Symptomatik nach den vier Variablen "agitiert", "gehemmt", "ängstlich", "somatisiert" am Anfang und am Ende der Behandlung verwendet. Die Symptomatik war in vier Stufen beurteilbar. Bei diesem Vorgehen ist ein "prä-post"-Vergleich des Zustandes möglich sowie eine Einschätzung, in wievielen Fällen sich die Symptomatik im Beobachtungszeitraum gebessert oder verschlechtert hat oder während dieser Zeit durch die Behandlung nicht verändert wurde.

Tabelle 5.4.3.3, I gibt die Symptomatik am Tag 0 der Behandlung wieder:

Symptomatik				
Tag 0	nicht vorhanden	leicht	mittel	schwer
agitiert	15 51.7%	6 20.7%	6 20.7%	2 6.9%
gehemmt	3 10.3%	11 37.9%	11 37.9%	4 13.8%
ängstlich	2 6.9%	10 34.5%	14 48.3%	3 10.3%
somatisiert	5 17.2%	12 41.4%	10 34.5%	2 6.9%

Tabelle 5.4.3.3, I: Symptomatik vor Beginn der Behandlung

Am Tag 21 der Behandlung stellt sich die Symptomatik im globalen Arzturteil folgendermaßen dar:

Symptomatik					
Tag 21		nicht vorhanden	leicht	mittel	schwer
agitiert	18	10	1	0	
	62.1%	34.5%	3.4%		
gehemmt	5	12	10	2	
	17.2%	41.4%	34.5%	6.9%	
ängstlich	10	10	6	3	
	34.5%	34.5%	20.7%	10.3%	
somatisiert	13	9	6	1	
	44.8%	31.0%	20.7%	3.5%	

Tabelle 5133,II: Symptomatik nach dreiwöchiger Behandlung

Die Ausprägungsstufen "mittel" und "schwer" der Symptome werden nach der Behandlung deutlich weniger häufig genannt. Durch die Behandlung sind die depressiven Symptome also gemildert worden bzw. in vielen Fällen nicht mehr beobachtbar, was sich in einer Zunahme der Zahlen in der Rubrik "nicht vorhanden" widerspiegelt. Die Anzahl der Patienten, die ein Symptom in "schwerem" Ausmaß zeigte, nimmt um über 50 % ab, während die Zahl der Patienten, bei denen ein Symptom "nicht vorhanden" ist, um etwa 100 % zunimmt, sich also während der Behandlung verdoppelt.

Die Anzahl der Patienten, die sich hinsichtlich der vier Symptome veränderten, kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

Symptomatik	gebessert	unverändert	verschlechtert
agitiert	9	17	3
gehemmt	11	13	5
ängstlich	15	11	3
somatisiert	12	14	3

Tabelle 5.4.3.3, III: Veränderung der Symptomatik während der Behandlung

Ergänzend zu dieser Tabelle sei angemerkt: der Vergleich dieser Zahlen mit der Symptomatik am Tag 0 zeigt, daß 51,7 % der Patienten nicht agitiert waren; von daher ist die Zahl der Patienten, die sich bessern konnten, eingeschränkt; die Zahl von 17 "unveränderten" Patienten ist ebenfalls vor diesem Hintergrund zu sehen: viele Patienten zeigen unverändert keine Agitiertheit. Dagegen waren 90 % der Patienten in verschiedenstem Ausmaß gehemmt; bei diesen ist die Zahl gebesserter oder unveränderter Patienten völlig anders zu bewerten. Auch das Symptom "ängstlich" war bei fast allen Patienten anfangs vorhanden; bei 15 von ihnen, also bei einem hohen Prozentsatz, besserte sich die Angst. Ähnliches gilt für die Somatisierung.

5.2. ERGEBNISSE DER KONFIGURATIONS-FREQUENZ-ANALYSEN

ANALYSE DER LtD-DATEN

1. Folgedifferenzen-KFA

Die Werte im Leistungstest für endogene Depression wurden bei jedem Patienten daraufhin geprüft, ob sie im Vergleich zum jeweils vorhergehenden Testzeitpunkt zu- oder abgenommen hatten. Ein Minuszeichen wurde vergeben, wenn der betrachtete Wert kleiner war als der vorangegangene, ein Pluszeichen, wenn er den letzten Testwert übertraf. Tabelle 5.2.1. zeigt die 16 möglichen Vorzeichenkombinationen der 4 Differenzen (Tag 0/3, Tag 3/7, Tag 7/14, Tag 14/21), die beobachteten und erwarteten Auftretenshäufigkeiten B und E, sowie die berechneten χ^2 -Werte als Kriterium, ob eine beobachtete Frequenz überzufällig von ihrem Erwartungswert unter der Nullhypothese abweicht.

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	0	1.69	1.69
+	+	+	-	2	"	0.06
+	+	-	+	2	"	0.06
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	2	"	0.06
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	3	1.69	1.02
-	+	+	+	7	"	16.68**
-	+	+	-	2	"	0.06
-	+	-	+	3	"	1.02
-	+	-	-	0	"	1.69
-	-	+	+	1	"	0.28
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	1	"	0.28
-	-	-	-	0	1.69	1.69
				27	$\chi^2 = 26.9^*$	

Tabelle 5.2.1.: Folgedifferenzen-KFA der LtD-Testwerte

Bei einem kritischen $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$ ist das Gesamt- χ^2 der Tabelle signifikant auf der 5 %-Stufe. Das Gesamt- χ^2 wird als Kriterium für die (klassifikatorische) Wirksamkeit der KFA berechnet (KRAUTH, J. & LIENERT, G. A., 1973, S. 26). Überschreitet sein Wert die vereinbarte Signifikanzschranke ($\alpha = 5\%$ bei $2^t - t - 1 = 11$ Freiheitsgraden), so kann die Nullhypothese des Nicht-Vorhandenseins von Verlaufstypen verworfen werden.

Tatsächlich findet sich ein signifikant überfrequentiertes Vorzeichenmuster "- + + +". Bei der Signifikanzprüfung dieses Verlaufstyps errechnet sich ein χ^2 von 25.7 bei einem aufgrund der Alpha-Adjustierung erforderlichen kritischen $\chi^2_{0,001;1} = 10.8$. Der Verlauf "- + + +", d.h. eine initiale Verschlechterung in den ersten drei Behandlungstagen mit nachfolgender kontinuierlicher Verbesserung der Testwerte ist als hochsignifikanter Verlaufstyp anzusehen.

2. Mediandifferenzen-KFA

Auf den Unterschied zwischen Folgedifferenzen-KFA und Mediandifferenzen-KFA wurde im theoretischen Teil (S. 59 f) schon eingegangen. Bei der Berechnung wurden die Werte jedes Patienten zu den 4 Zeitpunkten Tag 0, Tag 7, Tag 14, Tag 21 mit dem entsprechenden Medianwert verglichen. Ein Pluszeichen wurde bei einem über dem Median liegenden Patientenwert vergeben, ein Minuszeichen, wenn der Wert unter dem Gruppenmittelwert lag.

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	7	1.69	16.68*
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	2	"	0.06
+	+	-	-	2	"	0.06
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	0	"	1.69
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	2	"	0.06
-	+	+	+	0	1.69	0.28
-	+	+	-	1	"	0.28
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	2	"	0.06
-	-	+	+	3	"	1.02
-	-	+	-	1	"	0.28
-	-	-	+	0	"	1.69
-	-	-	-	6	1.69	10.99*
				27		$\chi^2 = 38.46^{**}$

Tabelle 5.2.2.: Mediandifferenzen-KFA der LtD-Testwerte

Das Gesamt- χ^2 der Tabelle liegt mit einem Wert von 38.46 signifikant über dem kritischen Wert $\chi^2_{0.05;11} = 19.7$.

Die Vorzeichenkombinationen "++++": Patienten-Testwertverlauf liegt während des gesamten Untersuchungszeitraums über dem Medianverlauf und "----": die Werte eines Patienten liegen während der Behandlung unter den Medianwerten, sind überfrequentiert. Für die Kombination "++++" errechnet sich bei dem Vergleich mit den übrigen Anordnungen ein $\chi^2 = 17.17$, bei einem kritischen $\chi^2_{0.001;1} = 10.8$; desgleichen ist auch die Kombination "----" mit einem $\chi^2 = 11.17$ bei dem gleichen kritischen Wert als statistisch hochsignifikanter Verlaufstyp zu betrachten.

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

Ausgehend von der Überlegung, daß sich die Wirksamkeit der Behandlung in einer Verbesserung der Testergebnisse gegenüber dem vor Beginn der Therapie erhobenen Wert widerspiegeln sollte, bzw. daß sich bei mangelnder Wirksamkeit die Testergebnisse verschlechtern, verglichen wir die einzelnen Testwerte eines jeden Patienten mit seinem am Tag 0 erreichten Wert. Anders als bei der Mediandifferenzen-KFA wurde hier also der Ausgangswert des einzelnen Patienten zum Vergleich mit seinen Testwerten während der Behandlung herangezogen, als Maßstab für die Besserung in Abhängigkeit vom Ausgangsniveau. Die folgende Tabelle zeigt die 16 theoretisch möglichen Vorzeichenkombinationen. Ein Pluszeichen bedeutet, daß der Testwert im Vergleich zum Wert am Aufnahmetag numerisch größer ist, ein Minuszeichen bedeutet entsprechend, daß ein geringerer Testwert erreicht wurde.

O/3	O/7	O/14	O/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	10	1.69	40.86**
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	0	"	1.69
+	+	-	-	2	"	0.06
+	-	+	+	0	"	1.69
+	-	+	-	0	"	1.69
+	-	-	+	1	"	0.28
+	-	-	-	1	1.69	0.28
-	+	+	+	2	"	0.06
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	0	"	1.69
-	-	+	+	4	"	3.16
-	-	+	-	1	"	0.28
-	-	-	+	1	"	0.28
-	-	-	-	5	1.69	6.48
				27	$\chi^2 = 63.57^{**}$	

Tabelle 5.2.3.: Differenzen der Testwerte zum Testwert am Tag 0.

Das Gesamt- χ^2 von 63.57 liegt weit über dem kritischen $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$, die Analyse der Konfigurations-Frequenzen trägt also wirksam zur Klassifikation der Patiententestwerte bei.

Die deutlich überfrequentierte Vorzeichenkonfiguration "+ + + +" stellt mit einem χ^2 von 41.13 bei dem Vergleich mit allen anderen Konfigurationen (kritisches $\chi^2_{0,001;1} = 10.8$) eine hochsignifikante Verlaufsform der Werte dar, die sich als sehr gute Wirksamkeit der Behandlung, die sich in einer Verbesserung der Leistungen im LtD ausdrückt, interpretieren läßt.

ANALYSE DER DATEN IN DER ERLANGER DEPRESSIONS-SKALA

1. Folgedifferenzen-KFA

Die Differenzen der Werte von einem Untersuchungstag zum nächsten in der EDS wurden als Vorzeichenkombinationen für alle Patienten ermittelt und mit den $2^n = 16$ möglichen Vorzeichenkombinationen in der folgenden Tabelle dargestellt.

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	0	1.69	1.69
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	2	"	0.06
+	+	-	-	0	"	1.69
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	2	"	0.06
+	-	-	-	2	1.69	0.06
-	+	+	+	1	"	0.28
-	+	+	-	1	"	0.28
-	+	-	+	2	"	0.06
-	+	-	-	3	"	1.02
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	2	"	0.06
-	-	-	-	7	1.69	16.68**
				27	$\chi^2 = 24.53^*$	

Tabelle 5.2.4.: Folgedifferenzen-KFA der Werte in der Erlanger Depressions-Skala

Zunächst spricht das bei einem kritischen Wert $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$ signifikante Gesamt- χ^2 der Tabelle für die Wirksamkeit der KFA.

Der mit sieben Patienten am häufigsten besetzte Typ " - - - -", ein von Mal zu Mal abnehmender Testwert, d.h. eine immer bessere Selbsteinschätzung der Depression, läßt sich als hochsignifikanter Verlaufstyp bestätigen. Sein χ^2 -Wert erreicht bei der Gegenüberstellung mit den restlichen Vorzeichenmustern ein χ^2 von 28.76, das weit über dem kritischen $\chi^2_{0.001;1} = 10.8$ liegt.

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	5	1.56	7.6*
+	+	+	-	3	"	1.3
+	+	-	+	1	"	0.2
+	+	-	-	0	"	1.56
+	-	+	+	1	"	0.2
+	-	+	-	1	"	0.2
+	-	-	+	0	"	1.56
+	-	-	-	2	1.56	0.1
-	+	+	+	2	"	0.1
-	+	+	-	1	"	0.2
-	+	-	+	1	"	0.2
-	+	-	-	0	"	1.56
-	-	+	+	0	"	1.56
-	-	+	-	0	"	1.56
-	-	-	+	3	"	1.3
-	-	-	-	5	1.56	7.6*
				25	$\chi^2 =$	26.8*

Tabelle 5.2.5: Mediandifferenzen-KFA der EDS-Werte

Bei der Analyse der Differenzen der einzelnen Testwerte zum Gruppenmedian ergaben sich, wie schon beim LtD, im wesentlichen zwei Patientengruppen: die eine lag in ihren Werten immer (5) oder fast immer (3) über der Mediankurve, die andere zeichnete sich dadurch aus, daß die Patiententestwerte dauernd (5) oder fast immer (3) unter dem Medianverlauf lagen. Für die Vorzeichen " + + + + " und " - - - - " errechneten wir einen Wert von jeweils $\chi^2 = 8.35$, der bei einem kritischen $\chi^2_{0,01;1} = 6.64$ auf dem 1 %-Niveau signifikant ist. Beide Verlaufstypen können statistisch gesichert werden.

Auch das Gesamt- χ^2 der Tabelle von 26.8 ist bei einem kritischen $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$ signifikant.

3. KFA der Differenzen zum Anfangswert

O/3	O/7	O/14	O/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	4	1.69	3.16
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	0	"	1.69
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	0	"	1.69
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	3	1.69	1.01
-	+	+	+	1	"	0.28
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	2	"	0.06
-	-	-	-	12	1.69	62.90**
				27	$\chi^2 = 80.14^{**}$	

Tabelle 5.2.6.: KFA der Differenzen zum Ausgangswert bei den Ergebnissen der Erlanger Depressions-Skala

Das hochsignifikante Gesamt- χ^2 der Tabelle von 80.14 (kritischer Wert: $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$) weist auf die Wirksamkeit der KFA hin.

Der ganz deutlich überfrequentierte Verlauf "- - -" weist bei der Gegenüberstellung mit den übrigen Konfigurationen ein $\chi^2 = 65.49$ auf bei einem kritischen $\chi^2_{0,001;1} = 10.8$. Er ist damit als sehr signifikanter Verlaufstyp im Sinne einer guten Wirksamkeit der Behandlung, die sich in einer anhaltenden Verbesserung in der selbstbeurteilten Depression gegenüber dem Zustand vor der Behandlung ausdrückt, gesichert.

Auch für die Daten der HAMILTON-Depressions-Skala, der Befindlichkeitsskala nach v. ZERSSEN, der Angst-Aggressions-Skala, der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen und der Skala für vegetative Funktionsstörungen wurden Konfigurations-Frequenz-Analysen der oben beschriebenen Art durchgeführt. Die Tabellen und Signifikanzberechnungen hierzu werden an dieser Stelle nicht angegeben, sondern im einzelnen im Anhang ¹ aufgeführt.

5.3. ERGEBNISSE DER ANALYSE DER VERLAUFSTYPEN DURCH ORTHOGONALE POLYNOME

Die Anpassung orthogonaler Polynome an die Datenverläufe der Patienten wurde bei den Testverfahren: LtD, EDS, BS/BS', AAS, SVF und SasM vorgenommen. Die Ergebnisse werden im folgenden für die Tests einzeln dargestellt. Die Konfigurationen von linearem Trend (erstes Vorzeichen) und quadratischem Trend (zweites Vorzeichen) werden mit den beobachteten (B) und erwarteten (E) Häufigkeiten sowie dem errechneten χ^2 angegeben.

Unter der Nullhypothese (H_0) der Verlaufshomogenität der Kurven sind alle vier Vorzeichenkonfigurationen gleich wahrscheinlich. Zur Prüfung der Frage, ob H_0 abgelehnt oder beibehalten wird, stellt man den Gesamt- χ^2 -Wert der Tabelle dem kritischen χ^2 -Wert für das vereinbarte Signifikanzniveau bei drei Freiheitsgraden gegenüber. Erreicht oder überschreitet das Gesamt- χ^2 den kritischen Wert, so wird die Nullhypothese (Homogenität der Verläufe) zurückgewiesen. Die Frage, ob die höchste Konfigurationsbesetzung einen Verlaufstyp bildet, wird durch einen 2-Felder- χ^2 -Test geprüft, wobei die drei übrigen Vorzeichenkonfigurationen zusammengefaßt werden (LIENERT, G. A., 1978, S. 1002). Die Prüfgröße χ^2 muß bei einem Freiheitsgrad und der hier notwendig werdenden Alpha-Adjustierung die vereinbarte Schranke überschreiten, damit der Verlaufstyp statistisch gesichert wird.

Testverfahren: Leistungstest für endogene Depression (LtD)

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2
+	+	7	5,25	0,58
+	-	8	5,25	1,44
-	+	6	5,25	0,11
-	-	0	5,25	5,25
		21	21	7,38 n.s.

Tabelle 5.3.1.: KFA der Orthogonalpolynome im LtD

Das Gesamt- χ^2 liegt nur wenig unter dem kritischen $\chi^2_{0,005;3} = 7,81$. Damit wird das 5 % Signifikanzniveau knapp nicht erreicht, so daß die Nullhypothese der Verlaufshomogenität der Einzelkurven nicht abgelehnt werden kann.

Die häufigste Vorzeichenkonfiguration "+ -" erreicht beim Vergleich mit den übrigen Konfigurationen ein χ^2 von 7,55 bei einem kritischen $\chi^2_{0,025;1} = 5,02$. Die Konfiguration "+ +" erreicht ein χ^2 von 5,8 bei dem kritischen Wert von 5,02. Beide Muster lassen sich daher als Verlaufstyp sichern: der positive lineare Trend bei beiden weist auf Verbesserung der Werte im LtD hin, während der quadratische Trend in einen Fall auf ein verzögertes Einsetzen der Verbesserung, im anderen Fall auf eine sich zum Ende hin verlangsamende Besserung schließen läßt. Der Umstand, daß drei Vorzeichenmuster etwa gleich stark besetzt sind, trägt sicher wesentlich zur Aufrechterhaltung der Nullhypothese bei.

Testverfahren: Erlanger Depressions-Skala (EDS)

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2
+	+	2	5	1,8
+	-	2	5	1,8
-	+	12	5	9,8
-	-	4	5	0,2
		20	20	13,6

Tabelle 5.3.2.: KFA der Orthogonalpolynome der Testwerte in der EDS

Bei einem Gesamt- χ^2 von 13,6 muß die Nullhypothese auf dem 1 %-Signifikanzniveau zurückgewiesen werden: $\chi^2_{0,01;3} = 11,3$.

Die Vorzeichenkombination "- +", die den Verlauf bei den meisten Patienten abbildet, erreicht beim Vergleich mit den übrigen Kombinationen ein χ^2 von 18,16 bei einem kritischen $\chi^2_{0,001;1} = 10,8$. Sie ist als hochsignifikanter Verlaufstyp ($p < 0,001$) anzusehen: die Werte in der EDS nehmen durchgehend ab im Sinne einer Besserung der selbstbeurteilten Depression. Die Abnahme der Depressionswerte verlangsamte sich in der Zeit, und am letzten Testzeitpunkt steigen die Werte leicht an.

Testverfahren: Angst-Aggressivitäts-Skala (AAS)

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2	
+	+	5	5,25	0,0	
+	-	3	5,25	1,0	
-	+	10	5,25	4,3	
-	-	3	5,25	1,0	
		21	21	6,3	n.s.

Tabelle 5.3.3.:KFA der orthogonalen Polynome der AAS

Das Gesamt- χ^2 der Tabelle beträgt 6,3. Der kritische χ^2 -Wert bei 3 Freiheitsgraden und $\alpha = 0,05$ ist 7,81. Die Nullhypothese der Verlaufshomogenität kann somit nicht verworfen werden, da das errechnete χ^2 das 5 %-Signifikanzniveau gerade nicht erreicht.

Die Vorzeichenfolge "- +" ist auch bei diesem Test überfrequentiert. Bei einem $\chi^2 = 16,3$, (kritisches $\chi^2_{0,001;1} = 10,8$) erweist sie sich als hochsignifikanter Verlaufstyp.

Testverfahren: Befindlichkeits-Skala (BS)

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2
+	+	2	5,25	2,0
+	-	2	5,25	2,0
-	+	10	5,25	4,3
-	-	7	5,25	0,6
		21	21	8,9

Tabelle 5.3.4.: KFA der orthogonalen Polynome der BS-Werte

Die Analyse der Verläufe der Befindlichkeitsskala zeigt bei einem χ^2 -Wert von 8,9, daß die Hypothese der Homogenität aller Verläufe nicht beibehalten werden kann, da das kritische $\chi^2_{0,05;3} = 7,81$ ist.

Die Sequenz "- +", die am häufigsten vorkommt, bildet einen statistisch sehr signifikanten Verlaufstyp: $\chi^2 = 12,2$ bei einem kritischen $\chi^2_{0,001;1} = 10,8$. Der negative lineare und positive quadratische Trend des Verlaufstyps deuten eine sofort einsetzende Besserung der Befindlichkeit an, die sich im Verlauf der Behandlung fortsetzt. In den letzten Tagen steigen die Befindlichkeitswerte leicht an. Die Kombination "- -" ist ebenfalls überfrequentiert, erreicht jedoch keine Signifikanz. Sie kann daher nicht als Verlaufstyp betrachtet werden, obwohl ein deutlicher Trend zu dieser Verlaufsform vorliegt.

Testverfahren: Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2
+	+	4	5	0,2
+	-	0	5	5
-	+	9	5	3,2
-	-	7	5	0,8
		20	20	9,2

Tabelle 5.3.5.: KFA der orthogonalen Polynome in der SasM

Gegen die Annahme homogener Verläufe spricht das Gesamt- χ^2 von 9,2, das bei einem kritischen Wert von 7,81 für 3 Freiheitsgrade auf dem 5 %-Niveau signifikant ist. Die Nullhypothese wird also abgelehnt.

Die höchste Konfigurationsbesetzung liegt wieder bei "- +" vor. Im 2-Felder- χ^2 -Test zeigt sich ein χ^2 von 8,6 bei einem kritischen $\chi^2_{0,01;1} = 6,64$. Damit ist die Konfiguration "- +" als Verlaufstyp signifikant. Die Vorzeichensequenz "- -", die ebenfalls überfrequentiert ist und einen ähnlichen Verlauf im Sinne einer Besserung beinhaltet, erreicht keine statistische Signifikanz. Damit wurde auch bei diesem Selbstbeurteilungsverfahren ein negativer linearer und positiver quadratischer Trend der Kurven als vorherrschender Verlaufstyp ermittelt.

Testverfahren: Skala für vegetative Funktionsstörungen (SVF)

S_1 : Steigung linearer Trend	S_2 : Krümmung quadrat. Trend	B	E	χ^2
+	+	4	5	0,2
+	-	2	5	1,8
-	+	11	5	7,2
-	-	3	5	0,8
		20	20	10

Tabelle 5.3.6.: KFA der Orthogonalpolynome bei der SVF

Die Nullhypothese wird bei diesem Gesamt- $\chi^2 = 10$, dem ein kritisches $\chi^2_{0,05;3} = 7,81$ gegenübersteht, zurückgewiesen. Der errechnete Wert ist auch auf dem 2,5 % Signifikanzniveau ($\chi^2_{0,025;3} = 9,35$) noch signifikant.

Die Vorzeichenkombination "- +" erweist sich auch bei den SVF-Werten als hochsignifikanter Verlaufstyp: $\chi^2 = 17,12$ bei einem kritischen $\chi^2_{0,001;1} = 10,8$. Der gefundene Verlaufstyp bedeutet wiederum, daß die Testwerte sich im Zuge der Behandlung verringern, was einer Abnahme der vegetativen Funktionsstörungen entspricht.

5.4. ERGEBNISSE DER SUCHE NACH "RESPONDERN"

Ausgehend von den in Abschnitt 5.3. als signifikant ermittelten Verlaufstypen in den psychopathometrischen Testverfahren sollte herausgefunden werden, welche unabhängigen Patientenvariablen bei den einzelnen Vorzeichenkonfigurationen gehäuft auftreten. Läßt es sich nachweisen, daß eine der unter H_7 angeführten unabhängigen Variablen signifikant häufiger einer Patienten-Gruppe mit gleichem Verlaufstyp zuzuordnen ist, so könnte man die Patienten dieser Gruppe als "Responder" oder "Respondertypen" bezeichnen (KRAUTH, J. & LIENERT, G. A., 1973). Responder weisen bestimmte Merkmale mit größerer Wahrscheinlichkeit auf als Non-Responder. Beide Gruppen unterscheiden sich sowohl in der Konfiguration ihrer Vorzeichenmuster als auch in einer oder mehreren unabhängigen Variablen. Lassen sich signifikante Unterschiede nachweisen, so kann von der Respondergruppe behauptet werden, daß sie auf die Behandlung mit Trazodone besser anspricht als Non-Responder. Außerdem kann so eine Prognose gestellt werden, für welche Patientengruppen das geprüfte Medikament mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam ist. Zu erwähnen ist, daß das Merkmal "Angst" nicht ohne weiteres als unabhängige Variable aufzufassen ist. In der vorliegenden Untersuchung sollte aber versuchsweise der Zusammenhang zwischen Angst (quantifiziert durch die Testwerte in den HAMILTON-Items 10 und 11 am Tag 0) und positiven Verlaufstypen geprüft werden.

Um der Frage näherzukommen, welche Merkmale (response-Variable) bei den "Respondern" gehäuft auftreten, suchten wir diejenigen Patienten heraus, deren Testwertverläufe den Verlaufstypen "+ -" im LtD bzw. "- +" in den übrigen psychopathometrischen Tests entsprachen und stellten sie den übrigen Patienten gegenüber, deren Testwertverläufe

den anderen Verlaufstypen entsprachen. Es entstanden so zwei Patientengruppen, von denen im folgenden die Rede sein wird: Gruppe I = 14 Patienten mit den (einen guten Therapieerfolg vertretenden) Verlaufstypen "- +" ("+" -" beim LtD); Gruppe II = 15 Patienten mit anderen Testwertverläufen. Bei der Suche nach response-Variablen wurden diese Gruppen miteinander verglichen.

Vor dem Vergleich der Gruppen hinsichtlich der unabhängigen Variablen wurden zunächst für beide Gruppen (I und II) die Medianverläufe bei den psychopathometrischen Tests dargestellt (s. Tabelle 5.4.1.). Sie sollen einen Überblick über die Entwicklung der Mediane bei den Patienten des Verlaufstyps "- +" ("+" -" im LtD) im Vergleich zur Entwicklung bei den übrigen Patienten erlauben. Zunächst fällt auf, daß sich in der BS/BS' der zunächst noch geringe Abstand der Werte beider Gruppen (Tag 0) zunehmend vergrößert: während sich die Befindlichkeit bei den Patienten der Gruppe I stets verbessert, bleibt sie bei den anderen Patienten im wesentlichen gleich beeinträchtigt. Bei der AAS-Skala sind die Scores am Tag 21 bei den Patienten in der zweiten Gruppe höher als am Tag 0, besonders in den Dimensionen Aggressivität und Spannung. Dies dürfte sicher zum Teil daran liegen, daß die noch in der Untersuchung verbliebenen Patienten, - mehr als die Hälfte der Patienten dieser Gruppe war zu diesem Zeitpunkt schon auf eine andere Behandlung umgestellt worden -, keine subjektive Besserung ihres Zustandes empfanden, wie der hohe BS-Score zeigt und daher ängstlich und/oder ungeduldig waren. Auch die allgemeinen somatischen Mißempfindungen waren bei ihnen zu diesem Zeitpunkt so stark wie bei keiner Gruppe vorher.

Bei der Suche nach unabhängigen Merkmalen (response-Variablen), die bei "Respondern" überzufällig gehäuft zu finden sind

Variable	Tag 0		3		7		14		21	
	I n=14	II n=15	I n=14	II n=13	I n=14	II n=14	I n=14	II n=12	I n=14	II n=7
EDS ges.	19.0	19.0	15.5	20.0	12.5	19.17	9.17	17.0	10.0	13.0
EDS I	11.0	11.88	8.5	10.25	6.5	11.0	5.0	9.5	5.17	7.5
EDS II	8.5	6.0	7.0	9.25	5.9	8.17	4.5	7.0	4.17	5.5
SVF	17.0	13.25	15.83	14.0	14.0	13.5	10.5	12.75	11.5	11.0
SasM	13.5	12.63	10.17	14.0	7.5	10.0	7.83	12.0	7.5	16.0
AAS ges.	16.0	17.0	13.5	17.0	12.0	17.83	11.5	14.0	10.17	19.25
Angst	7.5	7.75	6.0	9.0	5.17	7.5	5.5	7.0	5.0	7.25
Aggr.	3.0	3.25	2.83	3.12	2.5	3.25	2.3	2.33	1.9	4.0
Spannung	5.5	4.0	4.0	5.13	4.5	6.0	3.17	3.12	3.5	8.25
BS/BS *	41.0	44.0	40.5	44.0	29.5	44.0	24.0	36.0	18.5	40.0
LTd	66.0	60.0	68.5	56.0	63.5	60.0	72.5	71.5	74.5	65.0

Tabelle 5.4.1.: Mediane der Testwerte bei Patienten der Gruppen I und II in verschiedenen Verfahren an den Testtagen.

und für die Prognose des Therapieerfolgs relevant werden können, verglichen wir beide Patientengruppen hinsichtlich der folgenden unabhängigen Variablen*: Alter, Geschlecht, Rohwert im MWT-B, Dauer der Depression, Anzahl bisheriger Phasen, Symptome bei der Aufnahme: Agitiertheit, Hemmung, Ängstlichkeit, Somatisierung, Angststärke bei der Aufnahme, quantifiziert durch den Wert in HAMILTON-Item 10 (psychische Angst) und HAMILTON-Item 11 (somatische Angst) am Tag 0, sowie Allgemeinzustand und Ernährungszustand.

Von den genannten Merkmalen erwiesen sich mindestens zwei als signifikant unterschiedlich bei den beiden Patientengruppen.

Die Anzahl der MWT-B-Rohpunkte, also das prämorbid Intelligenzniveau, erwies sich als unterschiedlich bei den Patienten mit dem Verlaufstyp "- +" ("+" -" im LdD) und den Patienten mit anderen Verlaufstypen: bei den zuerst genannten betrug der Median 27.5 Rohpunkte gegenüber 31.0 bei den übrigen Patienten. Der Unterschied wurde mit dem U-Test nach MANN-WHITNEY geprüft und erwies sich als signifikant bei einem α von 5 % (s. Tabelle 5.4.2.).

Gruppe	Rangsumme	N	norm. Rangsumme
I	161.0	14	11.50
II	274.0	15	18.27

U-Wert: 56.0 * $\alpha = 5 \%$

Tabelle 5.4.2. : U-Test nach MANN-WHITNEY: Variable "MWT-B"

* Die Kreuztabellen und Signifikanzberechnungen erstellte die Firma Anfomed.

Hinsichtlich der Variablen "Dauer der Depression" zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wie aus Tabelle 5.4.3. hervorgeht:

Gruppe	Dauer seit			
	1947-1976	1977/1978	1979/1980	
I	3 (6.3)	2 (1.9)	9 (5.8)	14
II	10 (6.7)	2 (2.1)	3 (6.2)	15
	13	4	12	29

$$\chi^2 = 6.78 *$$

Tabelle 5.4.3.: χ^2 -Test zur Prüfung der unabhängigen Variable "Dauer der Depression"

Tabelle 5.4.3. zeigt die Zahlen der beobachteten und erwarteten (in Klammern) Fälle bei einer Aufteilung des Zeitraumes seit Bekanntwerden der Krankheit in drei Kategorien. Bei den Patienten der Gruppe II besteht allem Anschein nach die Erkrankung im Durchschnitt länger als bei denen der Gruppe I, die ganz im Unterschied zu jenen in der Mehrzahl die erste oder zweite Phase erleben. Der Unterschied, geprüft mit dem χ^2 -Test, ist auf dem 5 %-Niveau zu sichern: $\chi^2 = 6.78$ bei einem kritischen $\chi^2_{0,05;2} = 5.99$. Die Patienten der Gruppe I haben eine signifikant kürzere Krankheitsanamnese als die der zweiten Gruppe.

Aufgrund dieses signifikanten Unterschiedes können die Patienten mit kürzerer Krankheitsanamnese als "Responder" bezeichnet werden.

Für die Variable "Alter" wurde in der ersten Patienten-
gruppe ein Mittelwert von 44.7 Jahren gegenüber einem
Mittelwert von 53.5 Jahren der zweiten Gruppe errechnet.
Der Mittelwertsunterschied wurde mit dem t-Test geprüft.
Trotz des Unterschieds von etwa 10 Jahren konnte die
Nullhypothese, daß die Mittelwerte aus der gleichen
Grundgesamtheit stammen, bei zweiseitiger Fragestellung
nicht verworfen werden. Der Mittelwertsunterschied im
Alter der Patienten verfehlte bei zweiseitiger Frage-
stellung knapp das zugrundegelegte Signifikanzniveau
von 5 %. Bei einseitiger Fragestellung, d.h. wenn die
Annahme begründet werden kann, daß jüngere Patienten
die Behandlung gleich gut oder besser, keinesfalls je-
doch schlechter als ältere Patienten vertragen, erreicht
der Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Variable
"Alter" ebenfalls statistische Signifikanz. Da aus früheren
Untersuchungen zumindest in der Arbeit von SAARMA et al.
(1975) über eine bessere Wirkung bei Jüngeren berichtet
wurde, wäre ein einseitiger Test unter Umständen zu ver-
treten. Bei Zugrundelegen eines einseitigen Tests kann
also H_0 abgelehnt werden, so daß auch unter Umständen
die Variable Alter als response-Variable anzusehen ist.
Jüngere Patienten wären dann als "Responder" zu bezeichnen.

Gruppe	$\bar{X}$	N
I	44.7	14
II	53.5	15
T-Wert: 1.77	Freiheitsgrade: 27	$\alpha = 5 \%$
krit. $t_{0,05;27} = 2.05$ (zweiseitige Fragestellung)		
krit. $t_{0,05;27} = 1.71$ (einseitige Fragestellung)		

Tabelle 5.4.4.: t-Test zur Prüfung des Unterschieds der
Mittelwerte der Variablen "Alter"

Bei der Variable "Anzahl bisheriger Phasen", die sicher mit der Variable "Dauer der Erkrankung" korreliert ist, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ermittelt werden. In Tabelle 5.4.5. finden sich beobachtete und erwartete Werte bei einer Kategorisierung in vier Phasenfrequenzen. Bei der Gruppe I ist ein Trend zu weniger bisherigen Phasen vorhanden, in Übereinstimmung mit der kürzeren Krankheitsdauer.

Gruppe \ Anzahl d. Phasen	Anzahl d. Phasen				
	0	1 - 2	3 - 5	6 - 20	
I	5 (3.4)	5 (4.8)	3 (3.3)	1 (2.4)	14
II	2 (3.6)	5 (5.2)	4 (3.6)	4 (2.6)	15
	7	10	7	5	29

$$\chi^2 = 3,11 \text{ n.s.} \quad \alpha = 5 \%$$

Tabelle 5.4.5.: Prüfung des Unterschieds beider Patientengruppen in der unabhängigen Variable "Anzahl der Phasen"

Die Darstellung der Ergebnisse in den übrigen unabhängigen Variablen, die keine signifikanten Differenzen aufwiesen, findet sich im Anhang 2.

5.5. PHYSIOLOGISCHE DATEN UND LABORWERTE

Vor Beginn und bei Abschluß der Studie wurde das EKG der Patienten abgeleitet. Die Auswertung der EKG's ergab vor Beginn keine pathologischen Befunde, die gegen eine Anwendung der Prüfsubstanz sprachen. Auch nach der dreiwöchigen Behandlung waren keine Anhaltspunkte für einen schädigenden Einfluß festzustellen. Dies steht in Einklang mit den bisherigen Prüfungsergebnissen, daß keine kardiotoxischen Effekte bei einer Trazodone-Behandlung zu erwarten sind.

Die Blutdruck- und Herzfrequenzwerte wurden routinemäßig auf den Stationen erfaßt. Am Aufnahmetag wurden RR-Mittelwerte von 134/87 gegenüber Mittelwerten von 122/81 am Tag 21 festgestellt; auch während der drei Wochen waren die Werte normoton, wenn man von den gelegentlich berichteten Nebenwirkungen im Sinne einer Blutdruckerniedrigung nach der Infusion absieht. Leider wurden in diesen Fällen keine RR-Messungen beim Auftreten der Nebenwirkung vorgenommen. Die Pulsfrequenz blieb im wesentlichen unverändert um 80/Minute.

Bei den Laborwerten ist nur ein bei nahezu allen Patienten leicht erhöhter Cholesterinwert auffallend, der jedoch während des Beobachtungszeitraumes abnahm.

Die übrigen Werte liegen im Normbereich, siehe Tabelle 5.5.1.

VARIABLE	Tag 0		Tag 21	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
RR systol.	134.29	19.42	122.50	19.20
RR diast.	87.14	14.43	80.96	12.57
Puls	83.87	11.40	82.42	9.28
Hb	14.96	1.52	14.06	1.18
Erythrozyten	4.74	0.53	4.50	0.41
Leukozyten	5910.71	1470.53	5488.00	1095.19
Jugendl.	1.50	1.17	1.57	1.13
Stabk.	2.86	1.36	2.90	1.79
Segmentk.	54.00	9.68	55.20	11.27
Lymphozyt.	37.93	8.90	35.12	10.40
Monozyten	2.47	1.47	2.41	2.03
Basophile	1.33	0.71	1.67	1.05
Eosinophile	3.24	2.26	3.22	2.10
Bilirubin ges.	0.72	0.25	0.66	0.26
Kreatinin	0.93	0.15	0.98	0.20
GOT	8.26	2.65	9.44	3.45
GPT	11.78	5.15	13.80	7.25
alk.Phosph.	102.00	31.69	98.25	24.35
<u>Cholesterin</u>	233.13	59.47	210.71	45.85

Tabelle 5.5.1.: Blutdruck- und Laborwerte bei Beginn und Ende der Studie

5.6. NEBENWIRKUNGEN

In der Literatur wird übereinstimmend über die geringe Nebenwirkungsrate bei einer Behandlung mit Trazodone berichtet.

Auch in unserer Untersuchung wurden die Nebenwirkungen genau beobachtet und nach Häufigkeit, Schweregrad und Therapiebedarf protokolliert. Tabelle 5.6.1. bietet eine Übersicht. Am häufigsten wurde über Mundtrockenheit, Müdigkeit und Hypotonie berichtet. Mehrere Patienten gaben an, kurz nach der Infusion Müdigkeit, Kopfschmerzen und Kreislaufsymptome zu bemerken, besonders dann, wenn die Infusion etwas schneller erfolgte. Es erhebt sich die Frage, ob dies als Wirkung des Medikaments, des Volumens (manchmal wurden 500 ml anstatt der vorgesehenen 250 ml infundiert) oder der schnelleren Infusionsgeschwindigkeit anzusehen ist. Im ganzen waren jedoch diese Nebenwirkungen gering und erforderten bis auf drei Fälle (Sinusbradykardie, Hypotonie, Schwindel) keine Therapie. Bei zwei Patienten wurde die Therapie abgebrochen: eine Patientin hatte am ersten Tag der Behandlung einen kollapsähnlichen Zustand mit kurzfristigem Bewußtseinsverlust und anfangs nicht meßbaren RR-Werten. Ein Patient zeigte am achten Behandlungstag allergische Gesichtssödeme und wurde auf ein anderes Antidepressivum eingestellt.

Art d. Störung	bei wieviel Patienten beobachtet	Häufigk. d. Vorkommens	Schweregrad	Therapie
Mundtrockenheit	5	gelegentl. (3) häufig (2)	leicht (2) mittel (3)	nein
Müdigkeit	4	häufig	leicht (1) mittel (3)	nein
Hypotonie	3	ständig (1) gelegentl. (2)	leicht	ja (1) nein (2)
Schwindel	1	gelegentl.	leicht	ja
DS bzw. Bewußt- seinsvergrößerung	1	gelegentl.	leicht	nein
Herzklopfen	1	gelegentl.	leicht	nein
Blähungsgefühle	1	gelegentl.	mittel	nein
Benommenheit	1	häufig	leicht	nein
Sinusbradykardie	1	einmal	schwer	ja
Akkommodations- parese	1	ständig	leicht	nein
Tremor	1	häufig	leicht	nein
allergische Ge- sichtsödeme	1	ständig	-	Abbruch
Kollaps	1	einmal	-	Abbruch

TAB. 5.6.1.: Auflistung aller während der Therapie beobachteten Nebenwirkungen.

5.7. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

H₁: Abnahme der depressiven Symptomatik

In der BS/BS' und der AAS zeigte sich eine Abnahme der Medianwerte im Sinne einer Besserung von Befindlichkeit und Angst-Spannungs-Gefühlen, die aber nicht statistisch gesichert werden konnte. Bei den syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen war die Abnahme der EDS-Mediane sowohl zwischen Tag 0 und Tag 14 wie auch zwischen Tag 0 und Tag 21 hochsignifikant. In der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen war die Medianveränderung zwischen Tag 0 und 7 sowie Tag 0 und 21 signifikant. Bei den übrigen Skalen waren keine auffallenden Veränderungen aufgetreten, da die Werte größtenteils schon zu Beginn niedrig waren.

Der mit dem LtD gemessene Leistungszuwachs erwies sich beim Vergleich von Tag 3 mit Tag 14 und Tag 7 mit Tag 21 als signifikant, bei Betrachtung des Zeitraumes zwischen Tag 3 und dem Behandlungsende sogar als hochsignifikant.

Die Werte im SZQ und beim Zahlen- und Buchstaben-Nachsprechen blieben praktisch gleich.

In der HAMILTON-Depressions-Skala erwies sich die Abnahme zwischen Tag 0 und Tag 7 als signifikant, die Besserung von Beginn bis zum Ende der Therapiephase war hochsignifikant. Die differenzierte Betrachtung der HAMILTON-Items zeigte eine hochsignifikante Verbesserung von elf und eine signifikante Verbesserung bei zwei weiteren Symptomen.

Tabelle 5.7.1.: Die Ergebnisse der Längsschnittanalysen (WILCOXON-WILCOX) bei allen Tests

	0./7.	0./14.	0./21.	3./14.	3./21.	7./21
LtD-Gesamt	n.s.	n.s.	n.s.	*	**	*
EDS-Gesamt	n.s.	**	**	n.s.	n.s.	n.s.
EDS-Faktor I	n.s.	**	**	n.s.	n.s.	n.s.
EDS-Faktor II	n.s.	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.
HAMD-Gesamt	*	n.s.	**	n.s.	n.s.	n.s.
SVF	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SasM	*	*	**	n.s.	n.s.	n.s.
AAS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SKS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BS/BS'	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SZQ	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BN+ZN/2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. nicht signifikant

* signifikant ($\alpha = 5 \%$)

** hochsignifikant ($\alpha = 1 \%$)

H₂: Der schnelle Wirkungseintritt bei einer Trazodone-Behandlung konnte durch die Verbesserung in fast allen Testverfahren während der ersten Woche, zum Teil schon am dritten Behandlungstag, bestätigt werden.

H₃: Die Verträglichkeit des Medikaments wurde von den behandelnden Ärzten bei 27 Patienten als gut oder sehr gut bezeichnet.

H₄: Die im Verlauf der Studie beobachteten Nebenwirkungen waren - bis auf zwei Ausnahmen - nur gering und bedurften nur ausnahmsweise einer Behandlung.

H₅: Suche nach Konfigurationstypen bei den Testwert-Verläufen

Beim LtD konnte ein signifikantes Vorzeichenmuster in der Folgedifferenzen-KFA gefunden werden, sowie ein hochsignifikanter Konfigurationstyp bei Betrachtung der Ausgangswerte. Beide deuten auf eine gute Verbesserung der Leistung im Laufe der Behandlung hin.

In der EDS fand sich ein hochsignifikanter Typ in der Folgedifferenzen-KFA, der eine kontinuierliche Verbesserung anzeigt; der gleiche Verlaufstyp konnte auch bei der Ausgangswertdifferenzen-KFA statistisch hochsignifikant gesichert werden.

In der HAMILTON-Skala konnte ebenfalls der Konfigurationstyp "- -", d.h. stetige Verbesserung, in zwei KFA-Formen hochsignifikant ermittelt werden.

In der BS/BS' wurde ein hochsignifikanter Verlaufstyp in zwei Verfahren nachgewiesen: er zeigt eine initiale (Tag 0 - Tag 3) Verschlechterung der Befindlichkeit mit anschließender durchgehender Verbesserung an.

Auch für die Werte der AAS, der SasM und der SVF wurden hochsignifikante Konfigurationstypen gefunden.

H₆: Nachweis von Verlaufstypen

Bei den Datenverläufen in der EDS, der BS/BS', der AAS, SVF und SasM läßt sich in allen Fällen ein

hochsignifikanter Verlaufstyp der Form "- +", d.h. negativer linearer Trend und positiver quadratischer Trend bestätigen. Beim LtD konnte kein signifikanter Verlaufstyp gefunden werden, wenn auch der positive lineare Trend vorherrschend ist (zwei signifikante Vorzeichenkonfigurationen).

H₇: Suche nach "Respondern"

Von den zur Ermittlung von "Respondern" herangezogenen unabhängigen Variablen konnten die Patientenmerkmale "Intelligenzniveau" und "bisherige Dauer der Erkrankung" als signifikant differierend zwischen Patienten mit gutem und weniger befriedigendem Therapieerfolg bestätigt werden. Die Variable "Alter" erreichte das vereinbarte Signifikanzniveau bei zweiseitiger Fragestellung nur knapp nicht.

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Frage, ob das neue Antidepressivum Thombran[®] sich als wirksam bei der Verminderung der depressiven Symptomatik endogen depressiver Patienten erweist, kann aufgrund der Ergebnisse in Selbstbeurteilungs-, Fremdbeurteilungs- und Leistungsverfahren eindeutig bejaht werden. Die Ergebnisse sprechen für eine gute und schnell einsetzende Wirkung auf die Befindlichkeit und insbesondere auf die depressive Stimmung, während eine angstlösende Wirkung schon in der ersten Woche in der HAMILTON-Skala, aber nicht in der (vom Patienten auszufüllenden) Angst-Aggressions-Skala nachzuweisen war. Ein sedierender Effekt war zu beobachten: besonders in der zweiten und dritten Woche besserten sich die Schlafstörungen (HAMD) und die Spannungsgefühle (AAS). Auch die somatischen Mißempfindungen (HAMD und SasM) wurden signifikant verbessert.

Die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse bei Selbstbeurteilungsskalen und Arzturteil, z.B. bei den Angstsymptomen, geben Anlaß zu folgenden Überlegungen: Selbstbeurteilungsskalen haben bei zylothymen Depressionen nur wenig psychopathometrische Gültigkeit (LEHRL, S., 1978, S. 288); darüber hinaus sollten ihre Ergebnisse bei Untersuchungen an psychiatrischen Patienten generell mit Vorsicht und keinesfalls isoliert betrachtet werden. Andererseits dürfen auch die Resultate der Fremdbeurteilungen (HAMD und globales Arzturteil) nicht ausschließlich als Maßstab gelten, da eine Voreingenommenheit der Prüfer gegenüber der Substanz, in positiver wie negativer Richtung im Sinne eines "Rosenthal-Effekts" nicht auszuschließen ist. Dieser Einfluß kann nur durch einen anderen Versuchsplan (Doppelblindstudie) eliminiert werden.

Ein Vorteil der hier vorliegenden Studie ist, daß beide Arten von Untersuchungsverfahren eingesetzt wurden, so daß die jeweiligen Ergebnisse verglichen und in Beziehung zu den außerdem verwendeten Leistungstests gesetzt werden können. Mit dem LtD wurde eine Bestimmung des Schweregrades der Depression möglich, die mit der Beurteilung des Schweregrades durch den Arzt zu vergleichen war. Die Verbesserungen im Leistungstest für endogene Depression waren bei der Gesamtpopulation weniger eindrucksvoll als in der HAMILTON-Skala. Ein Grund für diese Beobachtung liegt sicher darin, daß die Mehrzahl unserer Patienten "leicht" bis "mäßig" depressiv war. Auch in anderen Untersuchungen wurde schon beobachtet, daß die Korrelationen zwischen Arzturteil und LtD niedriger werden, wenn die Patient Stichprobe nicht heterogen genug ist (GALLWITZ, A. & LEHRL, S., 1978). Der LtD mißt im leichteren Schweregradbereich nicht so zuverlässig wie bei schweren Depressionen. Deshalb wurde schon früher eine Verbesserung dieses Verfahrens vorgeschlagen (WIECK, H.H. & LUTZ, H., 1969; GALLWITZ, A. & LEHRL, S., 1978): durch Hinzunahme mono-toner Untertests soll eine bessere Differenzierung im Bereich leichter Depressionen erzielt werden. Die Beurteilung durch den Arzt dürfte bei leichten Depressionen valide genug sein, da in einer Universitäts-Nerven-klinik häufiger leichte Formen der Erkrankung als z.B. in Bezirks-krankenhäusern zu beurteilen sind.

Einige Patienten hatten schon bei der Aufnahme LtD-Werte im "Normalbereich", konnten sich also im Sinne eines "ceiling-Effektes" nicht weiter verbessern. Unter den Patienten waren auch mehrere in einer ersten "Phase"; bei diesen ist natürlich die Diagnose einer endogenen Depression mit größerer Unsicherheit behaftet als bei den übrigen Patienten.

Einige Testverfahren (ZN, BN, SZQ, SKS) trugen wenig zur Beurteilung der Wirksamkeit bei, da sich ihre Werte so gut wie nicht veränderten. Es ist daher zu fragen, ob sie für die endogene Depression relevante Variable erfassen oder nicht.

Aus dem Vergleich der Symptomatik vor Beginn und bei Abschluß der Studie läßt sich eine Wirkung der Prüfsubstanz bei agitierten wie bei gehemmten Patienten erschließen: bei den agitierten Patienten nimmt die Stärke dieses Symptoms deutlicher ab als bei den zahlenmäßig häufigeren gehemmten Patienten. Die Hemmung, die anfangs bei fast allen Patienten beobachtet wurde, konnte durch die Behandlung aber deutlich gebessert werden. Diese Ergebnisse stehen nicht ganz im Einklang mit anderen Untersuchungen bei Trazodone, bei denen zum Teil über eine bessere Wirkung bei gehemmten Patienten berichtet wurde (LAPIERRE, Y. D., 1977). Andererseits wird die geringe antriebssteigernde Wirkung von Trazodone in Zusammenhang mit der Suizidprophylaxe hervorgehoben (POHLMEIER, H., 1980).

Die gute Besserung der Symptome Ängstlichkeit und Somatisierung bei der Abschlußbeurteilung durch den Arzt entspricht der Testwertveränderung der Angst- und Körpersymptome in der HAMD und den Werten in der SasM und der SVF. Die anxiolytische Wirkung konnte in der AAS nicht statistisch gesichert werden. Dies könnte unter Umständen auch damit zusammenhängen, daß sich diese Skala, wie auch einige der syndromspezifischen Selbstbeurteilungsskalen, noch im Entwicklungs- und Erprobungsstadium befindet und daher sicher noch verbessert werden könnte.

Es wäre aber sicher nicht ohne weiteres gerechtfertigt, die geprüfte Substanz aufgrund der Ergebnisse als "Anxiolytikum" oder "Sedativum" zu bezeichnen, auch wenn bei

den Testverfahren oder bei der Beurteilung der Symptomatik durch den Arzt eine Abnahme von Angst-, Spannungs-, Erregungsscores oder anderen Symptomausprägungen zu verzeichnen war. Die bei der endogenen Depression vorliegende "homogene Syndromdynamik" zeichnet sich gerade durch eine gleichmäßige, parallel verlaufende Besserung aller depressiven Symptome aus, so daß etwa eine Verminderung von Angstwerten nicht isoliert betrachtet werden kann. Sie kann nur stellvertretend als Besserung des depressiven Syndroms interpretiert werden. Um zu prüfen, ob Trazodone ein Sedativum, ein Anxiolytikum, oder ein Schmerzmittel sei, bedarf es eines völlig anderen Versuchsplans sowie anderer, auf diese Fragestellungen abgestimmter Patientenkollektive.

Wie in allen bisherigen Untersuchungen mit Trazodone wurde auch in unserer Untersuchung ein schneller Wirkungseintritt beobachtbar. Am siebten Behandlungstag hatten sich die Werte in fast allen verwendeten Tests signifikant verbessert. Daß bei mehreren Patienten die Befindlichkeit und depressive Stimmung schon am dritten Tag deutlich gebessert war, mag zum Teil auch daran liegen, daß diese Patienten schon durch die mit der Krankenhausaufnahme verbundene "Entpflichtung" eine Besserung ihres Befindens empfanden. Es gibt jedoch auch in der Literatur Hinweise darauf, daß schon in den ersten drei Behandlungstagen mit Trazodone Besserungen eintraten (CASSANO, G. B., CASTRO-GIOVANNI, P. & CONTI, L., 1974).

Die durchwegs gute Verträglichkeit der Substanz bei intravenöser und vor allem bei peroraler Anwendung ist nicht nur von Vorteil, weil durch die geringe Nebenwirkungsrate der Kreis der Patienten erweitert wird, denen das Medikament verordnet werden kann, z.B. Glaukompatienten und ältere Patienten. Die gute Verträglichkeit dürfte mit Sicherheit auch eine hohe Patienten-Compliance sichern, was besonders für die ambulante Behandlung wesentlich ist.

Im Abschlußurteil wurde die Wirkung der Substanz in 38 % der Fälle als mangelhaft oder ungenügend bezeichnet. Obwohl ein solcher Prozentsatz an "Therapieversagern" bei Antidepressiva noch als vergleichsweise günstig anzusehen ist, sollen einige Überlegungen angeschlossen werden. Wie oben angedeutet, hatten fast alle behandelnden Ärzte schon vereinzelte Erfahrungen mit dem zu prüfenden Medikament gemacht. Da aus einigen Äußerungen hervorging, daß diese Erfahrungen weniger günstig gewesen waren, kann nicht ausgeschlossen werden, daß diese Prüfer eher geneigt waren als andere, einen Patienten vorzeitig aus der Studie herauszunehmen und auf ein altbekanntes Antidepressivum umzustellen, oder die Wirksamkeit als weniger gut zu bezeichnen. Natürlich kann auch eine entsprechende Voreingenommenheit in positivem Sinne nicht ausgeschlossen werden; wir halten dies jedoch für weniger wahrscheinlich, nicht zuletzt auch deshalb, weil es für den therapierenden Arzt a priori einfacher und sicherer ist, ein "altbewährtes" Mittel zu verwenden als eine neue Substanz, deren Wirkungsweise ihm weniger geläufig ist. Eine andere, oder zusätzliche Erklärung für die fehlende Wirkung könnte bei der vorgesehenen Dosierung zu suchen sein: die Dosis war variabel in einem Bereich zwischen 100 und 300 mg/Tag. Möglicherweise hätte bei einigen Patienten mit einer höheren Thombran-Dosis eine Besserung erreicht werden können. In der Literatur wurde von Tagesdosen bis 600 mg berichtet (SAARMA, J., 1974, S. 100), wenn auch die Ansichten über die optimale Dosierung bisher stark differieren.

Die "drop-out"-Quote durch vorzeitige Entlassung von Patienten oder Umstellung auf eine andere Therapie ist bei vielen klinischen Studien ein Problem. Auch in unserer Untersuchung hatte sich die Anzahl der Patienten am Tag 21 auf 21 ver-

ringert (27,6 % "Abbrüche" wegen Entlassung, ungenügender Wirkung, Begleiterscheinungen). Neben einigen methodologischen Implikationen, auf die hier nicht weiter einzugehen ist, ergibt sich auch die Frage, wie man mit den fehlenden Daten, die sich aus der reduzierten Patientenzahl ergeben, verfährt. Soll man sie durch den Mittelwert (Median) ergänzen, also im Sinne der Nullhypothese, oder soll der jeweils zuletzt verfügbare Testwert des ausgeschiedenen Patienten eingesetzt werden, oder soll man unter Nichtbeachtung der missing data die Daten der kleineren Stichprobe analysieren? Die Meinungen über die Behandlung der Abbrecher gehen auseinander, jedoch ist der mögliche Einfluß auf das Ergebnis bei der Interpretation zu beachten. Bei unserer Untersuchung wurden die fehlenden Werte nicht ergänzt. In der dritten Behandlungswoche waren fünf Abbrüche zu verzeichnen, darunter waren zwei Patienten, die wegen guten Therapieerfolgs schon vorzeitig entlassen wurden. Vielleicht wären die Testwerte in einigen Skalen am Tag 21 noch günstiger, wenn diese beiden Patienten noch in der Studie verblieben wären. Auf der anderen Seite waren auch Patienten, deren Zustand sich nicht gebessert hatte, unter den Abbrechern, so daß das Gesamtergebnis in anderer Richtung beeinflußt wurde. Der Einfluß der Abbrecher auf die Testwerte läßt sich bei dem dieser Studie zugrundeliegenden Versuchsplan nicht abschätzen.

Es sind hingegen auch noch andere Effekte zu diskutieren, die sich möglicherweise auf die Testergebnisse bei den Selbstbeurteilungsskalen und den Leistungstests auswirkten: abgesehen von Intelligenzgrad und den krankheitsbedingten Motivations-, Stimmungs- und Konzentrationsbeeinträchtigungen, die sich auf die Testwerte auswirken und deren Einfluß schon bei der Besprechung der Testverfahren diskutiert wurde, sind weitere situative und motivationale Faktoren zu ver-

muten. So gehören etwa ein bevorstehender oder gerade stattgehabter Besuch, die Aussicht auf ein Wochenende zuhause, evtl. sogar die "Mithilfe" anderer Patienten oder eines Besuches, zu den unkontrollierbaren Einflüssen bei der Bearbeitung der Skalen durch den Patienten. Auch die bei einigen Patienten beobachtbare Skepsis gegenüber den psychopathometrischen Tests bzw. die - trotz vorheriger Aufklärung - weiterbestehende Unklarheit über den Zweck der Testabnahmen können die Ergebnisse beeinflusst haben. So meinten einige Patienten, die Testergebnisse würden sofort dem behandelnden Arzt mitgeteilt, so daß ein "schlechtes" Ergebnis oder das wahrheitsgemäße Ausfüllen der Selbstbeurteilungsskalen den Zeitpunkt der Entlassung hinausschieben oder die Erlaubnis, am Wochenende heimfahren zu dürfen, verhindern könnten.

Auch das Vorhandensein von "Antworttendenzen", die in der psychologischen Forschung bei der Auswertung von Fragebögen Schwierigkeiten bereiten, sowie die - z.T. unbewußte - Absicht, dem Arzt oder Tester zu gefallen oder ihm Schwierigkeiten zu bereiten, können sich in der Art der Beantwortung der Testitems bemerkbar gemacht haben. Schließlich können auch Wiederholungseffekte nicht ganz ausgeschlossen werden. Es wäre auch ein Gewöhnungsprozeß z.B. beim LtD nicht von der Hand zu weisen: zuerst wußten die Patienten nicht, welche Aufgaben ihnen gestellt werden, das Arbeiten unter Zeitdruck (Stoppuhr) war manchen sicherlich unangenehm. Bei den weiteren Testabnahmen wußten die Patienten, welcher Art die zu bewältigenden Aufgaben waren und daß das Überschreiten der Zeitbegrenzung keine unangenehmen Folgen für sie hatte.

Der Einfluß des Testers auf die Ergebnisse wurde bei den psychopathometrischen Verfahren noch nicht untersucht, doch bietet die Psychologie viele Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet an, so daß man nicht von vornherein eine Beeinflussung ausschließen kann. Bei schwer gestörten

Patienten, die die Selbstbeurteilungsskalen nicht selbstständig auszufüllen in der Lage waren, mußten die Tester den Patienten z.T. jede einzelne Frage - oft mehrmals - vorlesen, so daß nicht selten Testzeiten bis zu einer Stunde und mehr vorkamen. Es ist kaum anzunehmen, daß sich ein Tester während der ganzen Testzeit oder an verschiedenen Tagen, immer gleich freundlich und geduldig (verbal und nonverbal) verhalten konnte.

Auf die Problematik der Testkonstruktion und der Testverfahren wurde z.T. in der Arbeit schon eingegangen. Besondere Probleme liegen im Skalenniveau und in der Homogenitätsannahme der Skalen. Auch Reliabilität und Validität ließen sich durch entsprechende Untersuchungen noch genauer bestimmen. Für einige der verwendeten Verfahren wurde bisher keine deutsche Normierung durchgeführt; der Meßfehlerbereich ist bei vielen Verfahren nicht hinreichend bekannt.

Die Anzahl der Patienten in der Studie war für klinisch-pharmakologische Untersuchungen durchschnittlich groß, tatsächlich dauerte es auch fast ein Jahr, bis die vorgesehene Zahl an teilnehmenden Patienten erreicht war. Für die Anwendung einiger statistischer Methoden ist diese Probandenzahl jedoch zu niedrig, so daß nicht nur wegen des zugrundeliegenden Skalenniveaus der Daten, sondern auch wegen der begrenzten Patientenzahl die Auswahl der zur Verfügung stehenden Auswertungsmethoden eingegrenzt wurde. Auch die Chance, statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, verringert sich mit abnehmender Stichprobengröße, so daß unter Umständen Behandlungseffekte nicht nachgewiesen werden können, selbst wenn sie in Wirklichkeit bestehen. Möglicherweise wären auch bei unserer Untersuchung deutlichere Unterschiede zu den verschiedenen Testzeitpunkten, auch in den

übrigen Verfahren, zu erkennen gewesen, wenn die Studie an einer größeren Stichprobe durchgeführt worden wäre. Auch die konfigurationsanalytischen Methoden sind bei größeren Patientenzahlen noch effektiver einsetzbar. Die Durchführung der "exakten Einstichproben-KFA" unter Verwendung simultaner Binomialtests zur Prüfung auf Verlaufstypen (LIENERT, G. A., 1978, S. 752) war leider nicht möglich, da das für dieses Verfahren erforderliche Tabellenwerk bis zum Zeitpunkt unserer Auswertung noch nicht veröffentlicht war.

Auf die Problematik der "anfallenden" Stichproben wurde oben schon hingewiesen, ebenso auf die Schwierigkeiten des Nachweises von feinen Wirkungsunterschieden innerhalb der Psychopharmakagruppen. Daher bleibt nur noch hinzuweisen auf Möglichkeiten für weiterführende Untersuchungen:

Zu erwägen wären Untersuchungen an einer, möglicherweise umfangreicheren, Stichprobe von Patienten mit verschiedenen Depressionsformen, eventuell unter Einbeziehung ambulant behandelter Patienten mit leichteren Depressionen. Mit Methoden der Clusteranalyse, in denen die Patienten nach dem Schweregrad und der Art der Depression, sowie dem Vorhandensein verschiedener Symptome "geclustert" werden, könnte der Versuch unternommen werden, Patientengruppen herauszufinden, für die das in Frage stehende Medikament besonders geeignet ist. Auch eine Konfigurationsanalyse von Symptom-Patienten-Mustern, wie sie LIENERT (1969) für die Klassifikation depressiver Symptome und Patienten vorgeschlagen hat, wäre eine Möglichkeit der Auswertung. Die Therapiewirkungsbeurteilung durch eine Prädiktions-KFA (LIENERT, G. A. & WOLFRUM, Ch., 1979) eröffnet ebenfalls neue Möglichkeiten.

Meiner Ansicht nach sind jedoch auch mit wenigen Patienten, die statt dessen umso intensiver betreut und häufiger getestet werden müßten, erfolgversprechende Untersuchungen durchführbar. Gerade die hier verwendeten psychopathometrischen Kurztests gestatten häufige Testungen und könnten eine engmaschigere Beobachtung der Symptomveränderungen ermöglichen, durch die auch die Datenmenge pro Patient wesentlich vergrößert werden könnte, so daß Verlaufsuntersuchungen mit längeren individuellen Zeitreihen durchführbar wären. Um Veränderungen der Symptome im Zeitverlauf exakt erfaßbar zu machen, - als extremes Beispiel seien die sich schnell verändernden Tagesschwankungen angeführt -, muß nach der "NYQUIST-Frequenz" (BENDAT, J. & PIÉRSOL, A., 1971, S. 229) die Abtastrate so groß wie die geringste erwartete Schwingung sein, d.h. es müßte so häufig getestet werden wie sich die Stimmung im Laufe eines Tages ändert. Realisiert werden könnte dies durch die Instruktion des Patienten, beim Bemerkens einer Stimmungsänderung selbständig einen Kurztest mit 4 - 5 Fragen unter Angabe der Uhrzeit auszufüllen. Selbstverständlich wird ein solches Vorgehen nur bei einem kooperativen Patienten, der in der Technik der Inspektion geübt ist, möglich sein. Auf der anderen Seite kann man bei dieser Art des Vorgehens mit relativ kleinen Patientenzahlen zu Ergebnissen gelangen, die mit anderen Versuchsdesigns kaum erreichbar sind, und mit einem bislang in Psychologie und Medizin wenig beachteten Ansatz, der "Zeitreihenanalyse", einen Beitrag zur Forschung leisten.

7. ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNG

Die Wirksamkeit des neuen Antidepressivums Trazodone* bei endogen depressiven Patienten sollte in einer offenen Studie während einer dreiwöchigen stationär durchgeführten Infusions- und Tablettenbehandlung geprüft werden. Zur Objektivierung der Behandlungswirkung wurden an fünf Behandlungstagen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren sowie psychopathometrische Tests eingesetzt.

Neunundzwanzig endogen depressive Patienten, die im Zeitraum zwischen Juli 1979 und Mai 1980 zur stationären Therapie in die Klinik kamen, nahmen an dieser klinischen Verlaufsuntersuchung, der ein festgelegter Behandlungsplan zugrunde lag, teil. Sie erhielten eine zehntägige Infusionsbehandlung mit Thombran[®] und wurden anschließend auf perorale Medikation umgestellt. Die psychopathometrischen Tests wurden an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 21 durchgeführt, die HAMILTON-Depressions-Skala wurde dreimal (Tag 0, 7, 21) vom behandelnden Arzt ausgefüllt.

Die therapeutische Wirkung der Substanz wurde in 60,7 % der Fälle als gut oder befriedigend bezeichnet (Arzturteil), die Verträglichkeit bei fast allen Patienten als gut.

In den Testergebnissen nahezu aller Selbstbeurteilungsskalen sowie im Leistungstest für endogene Depression und in der HAMILTON-D-Skala konnten signifikante bzw. hochsignifikante Verbesserungen während der Therapie festgestellt werden.

Die Analyse der Testwertverläufe der einzelnen Patienten mit Methoden der KFA erbrachte aufschlußreiche Ergebnisse über den Verlauf der Therapiewirkung bei homogenen Unter-

* Thombran[®], Hersteller Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß

gruppen der Gesamtstichprobe. Eine Anpassung orthogonaler Polynome an die Datenverläufe zeigte einen vorherrschenden Verlaufstyp mit negativem linearem Trend, d.h. Abnahme der Werte in Richtung einer Besserung.

Bei der Suche nach Patienten-Merkmalen, die zur Vorhersage der therapeutischen Wirkung herangezogen werden können, konnten zwei unabhängige Variable (prämorbidcs Intelligenzniveau und Dauer der Erkrankung) als signifikant unterschiedlich bei "Respondern" und Patienten mit weniger deutlichem Therapieerfolg ermittelt werden, während das Alter der Patienten dem Anschein nach einen Einfluß auf das Ansprechen auf die Therapie hatte, ohne jedoch eindeutig statistische Signifikanz zu erreichen. Es bliebe zu prüfen, ob bei einem größeren Patientenkollektiv die unabhängigen Variablen Alter, Anzahl bisheriger Phasen, Angstniveau und andere Patientenmerkmale auch signifikant differieren, so daß sie sich zur Charakterisierung von "Respondern" und damit zur Prädiktion eines Therapieerfolgs eignen könnten.

LITERATURANGABEN

- ABT, K., U. BAUMANN, G. DEBUS, U. FERNER, H. HEINMANN,
B. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. WOGGON: Klinische Prüfungen:
Methodik versus Praxis. Versuch eines Kompromisses.
Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 26, 6 ((1976),
1025 - 1026
- AGNOLI, A., M. PICCIONE, M. CASACCHIA, C. FAZIO: Trazodone
versus Desipramine: A Double-Blind Study on the
Rapidity of the Antidepressive Effect. In: BAN, TH. A.,
B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems
of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974
- ARNOLD, K.: Beginn der Anwendung psychologischer Testmethoden
in der Psychiatrie. In: ERZIGKEIT, H., S. LEHRL,
L. BLAHA, B. HEERKLOTZ (Hrsg.): Messung und Meß-
verfahren in der Psychopathologie. Vless, Vater-
stetten 1979
- ARNOLD, K., B. HEERKLOTZ: Bewertung von Depressions- und
Befindlichkeits-Skalen bei alkoholischen Durchgangs-
Syndromen. Neurol.Psychiat. 4 (1980), 217 - 219
- BAN, TH. A., B. SILVESTRINI: Trazodone - Modern Problems
of Pharmacopsychiatry Vol. 9 Karger, Basel 1974
- BAN, TH. A., M. M. AMIN, N.P.V. NAIR, F. ENGELSMAN:
Comprehensive Clinical Studies with Trazodone in
Canada. In: BAN, TH.A., B. SILVESTRINI (Eds.):
Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry
Vol. 9, 110 - 126, Karger, Basel 1974
- BARTOSZYK, G.D., G.A. LIENERT: Konfigurationsanalytische
Typisierung von Verlaufskurven. Z.exp.angew.Psychol.
25 (1978), 1 - 9

- BAUMANN, U.: Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depressions-Skala. Arch.Psychiat.Nervenkr. 222 (1976), 359 - 375
- BECK, A.T., C.H. WARD, M. MENDELSON, J. MOCK, J. ERBAUGH: An inventory for measuring depression. Arch.gen. Psychiat. 4 (1961), 561 - 571
- BENDAT, J.S., A.G. PIERSOL: Random Data: Analysis and Measurement Procedures. Wiley, New York 1971
- BENKERT, O., H. HIPPIUS: Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1980
- BLAHA, L.: Erfassung psychopathologischer Merkmale bei psychopharmakologischen Verlaufsuntersuchungen. Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 28 (1978), 1317 - 1318
- BLAHA, L.: Psychopathometrische Testverfahren. Med. Klinik, Sondernummer (1979), 13 - 20
- BLAHA, L.: Zur Diagnose und Therapie psychovegetativer Allgemeinstörungen aus der Sicht der Kliniker, Psychologen und Forscher. Therapiewoche 30 (1980), 5639 - 5645
- BLAHA, L.: Pharmakotherapie der psychovegetativen Allgemeinstörungen. Monatskurse f.d.ärztl.Fortbildung 30 (1980), 788 - 794
- BLAHA, L., J.V. GALSTER: Die quantitative Erfassung der Tranquilizerwirkung auf Angstsyndrome. Psychopathometrie 2 (1976), 74 - 81
- BLAHA, L., R. CLEMENS, S. LEHRL: Zu Möglichkeiten und Grenzen klinischer Tranquilisationsprüfungen mit psychopathometrischen Testverfahren am Beispiel einer Lopirazepam-Studie. Psychopathometrie-Symposium, Salzburg 1978

- BLAHA, L., G. BURKHARD, S. LEHRL, K. KAPINAS: Psycho-
pathometrische Doppelblind-Verlaufsstudie mit
Nicergolin versus Plazebo bei geriatrischen
Patienten mit leichteren Durchgangs-Syndromen.
Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 29 (1979),
1295 - 1301
- BÖCKER, F., W. KINZEL: Durchführung und Auswertung des
Syndromtestes zur Bestimmung der Schwere von
Funktionspsychosen. In: WIECK, H.H. (Ed.): Das
Ärztliche Gespräch 11, Tropon-Werke, Köln 1969
- BOX, G.E.P., G.M. JENKINS: Time Series Analysis. Fore-
casting and control. Holden-Day, San Francisco 1976
- BURZIG, G.: Zur Konvergenz psychometrischer Beurteilungs-
verfahren. In: ERZIGKEIT, H. et al. (Hrsg.): Messung
und Meßverfahren in der Psychopathologie. Vless,
Vaterstetten 1979
- CASSANO, G.B., P. CASTROGIOVANNI, L. CONTI: Clinical
Evaluation of Trazodone in the Treatment of
Depression. In: BAN, TH.A., B. SILVESTRINI (Eds.):
Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry
Vol. 9. Karger, Basel 1974
- COOLEY, W.W., P.R. LOHNES: Multivariate Data Analysis.
Wiley, New York 1971
- CZISKE, R., S. LEHRL, K. ARNOLD: Schmerzerleben und Per-
sönlichkeit - Studie. Neurol.Psychiat. 6 (1980),
Heft 2, 101 - 103, Heft 3, 163 - 165
- DANIELE, S., C. FIORE: Die Augeninnendruck-senkende Wirkung
des AF 1161 (Trazodon). Referat aus: Anuali die
Ottalmologia e Clinica oculistica 98 (1972), 2 - 6.
Dr. Karl Thomae GmbH, Mitteilungen, Biberach 1978

- DAUN, H.: Die Intelligenz bei psychopathometrischen Tests.
In: WIECK, H.H. (Ed.): Angewandte Psychopathometrie.
Janssen Symposien 8, Düsseldorf 1973
- DITTRICH, A.: Probleme der pharmakopsychologischen Forschung.
In: SCHRAML, W.J., U. BAUMANN (Eds.): Klinische
Psychologie II. Huber, Bern 1974
- ECKMANN, F., A. VOELKEL: Trazodon - ein neues Antidepressivum.
Zusammengefaßte Ergebnisse von Doppelblindstudien.
Neurol.Psychiat. 5 (1977), 316
- ECKMANN, F., U. BOETERS, H. GUTHY, A. HARRACH, B. KRIPPENDORF,
H. SIEDOW: Klinische Prüfung mit Thombran^R, Ergebnisse von
Doppelblindstudien. Referat eines Vortrages vom 11.
C.I.N.P. Kongreß, Collegium Internationale Neuro-
Psychopharmacologicum, Wien, 9. - 14. Juli 1978.
Dr. Karl Thomae GmbH, Mitteilungen, Biberach 1978
- ERZIGKEIT, H.: Psychopathometrie der zyklischen Depression.
In: WIECK, H.H. (Ed.): Angewandte Psychopathometrie.
Janssen, Düsseldorf 1973
- ERZIGKEIT, H.: Manual zum Syndrom-Kurztest, Formen A - E.
Vless, Vaterstetten 1977
- ERZIGKEIT, H., S. LEHRL, L. BLAHA, B. HEERKLOTZ: Messung
und Meßverfahren in der Psychopathologie. Vless,
Vaterstetten 1979
- FAHRENBURG, J.H., H. SELG, R. HAMPEL: Das Freiburger Per-
sönlichkeitsinventar (FPI). Hogrefe, Göttingen 1973
- FISHER, R.A., F. YATES: Statistical Tables for Biological,
Agricultural and Medical Research. Oliver & Boyd,
Edinburgh 1963

- FRÖHLICH, W.D., J. BECKER: Forschungsstatistik. Bouvier,
Bonn 1971
- FUCHS, H.-H., S. LEHRL, L. BLAHA: Psychopathometrische
Verlaufsuntersuchungen nach Contusio cerebri.
Therapiewoche 28 (1978), 6615 - 6621
- GALLWITZ, A., S. LEHRL: Untersuchung zur Eignung von
Leistungsverfahren für die Messung von Schwere-
graden endogener Depressionen. Arch.Psychiat.
Nervenkr. 226 (1978), 215 - 227
- GALSTER, J.V., G. SPÖRL: Entwicklung einer Skala zur
Quantifizierung transitorischer und habituellen
Angustzustände. Neurol.Psychiat. 4 (1979), 223 - 226
- GEBHARDT, R., H. HELMCHEN, H. HIPPIUS, M.v.KEREKJARTO,
G.A. LIENERT, E. RENFORDT: Beurteilungs-Skalen (Rating-
Scales) und Merkmalslisten für depressive Syndrome.
In: HIPPIUS, H., H. SELBACH (Eds.): Das depressive
Syndrom. U. & S., München 1969
- GERSHON, S., R.E. NEWTON: Clinical and Pharmacological
Profile of Trazodone in Depression. Referat eines
Vortrages vom 11. C.I.N.P. Kongreß, Wien, 9. - 14.
Juli 1978. Dr. Karl Thomae GmbH, Mitteilungen,
Biberach 1978
- GOTTMAN, J.M., R.M. McFALL, J.T. BARNETT: Design and analysis
of research using time series. Psychol.Bull. 72
(1969), 299 - 306
- HAMILTON, M.: A rating scale for depression. J.Neurol.
Neurosurg.Psychiat. 23 (1960), 56 - 62
- HAMILTON, M.: Bewertungsskalen bei Depression. In: KIELHOLZ, P.
(Hrsg): Depressive Zustände. Huber, Bern 1972

- HAMILTON, M.: General problems of psychiatric rating scales (especially for depression). In: PICHOT, P., R. OLIVIER-MARTIN (Eds.): Psychological Measurements in Psychopharmacology. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 7. Karger, Basel 1974
- HEIMANN, H.: Methodologische Probleme bei der Effizienzprüfung von Psychopharmaka. Arch.Psychiat.Nervenkr. 220 (1975), 255 - 268
- HIPPIUS, H., H. SELBACH: Das depressive Syndrom. Urban & Schwarzenberg, München 1969
- IMMICH, H., F. ECKMANN: Zur Planung und Auswertung von klinischen Psychopharmakaprüfungen. In: ERZIGKEIT, H. et al. (Hrsg.): Messung und Meßverfahren in der Psychopathologie. Vless, Vaterstetten 1979
- JONES, R.H., D.H. CROWELL, Linda E.KAPUNIAI: Change detection model for serially correlated data. Psychol.Bull. 71 (1969), 352 - 358
- JUNG, H.: Klinische Erfahrungen mit Thombran^R in der Anwendung bei Depressionen. Therapiewoche 29 (1979), 7330 - 7333
- KIELHOLZ, P.: Depressive Zustände. Huber, Bern = Stuttgart - Wien 1972
- KINZEL, W.: Die Bedeutung der Psychopathometrie für die moderne Psychiatrie. Eine erweiterte Begriffsbestimmung. Psychopathometrie 1 (1975), 9 - 19
- KINZEL, W.: Der Defektttest. Probleme der testoperationalen Begriffserfassung bei der Messung psychiatrischer Spätschäden nach Hirnkontusion. Neurol.Psychiat. 5 (1979), 115 - 122

- KLEIN, D.F.: Depression: Behavioral, biochemical, diagnostic and treatment concepts. Spectrum, New York 1976
- KNOBEL, M.: Trazodone and psychosomatic medicine. Curr.ther.Res. Vol. 15, 10 (1973), 789 - 798
- KRAUTH, J.: Nichtparametrische Ansätze zur Auswertung von Verlaufskurven. Biometr.Z. 15 (1973), 557 - 566
- KRAUTH, J., G.A. LIENERT: KFA - Die Konfigurationsfrequenzanalyse und ihre Anwendung in Psychologie und Medizin. Alber, Freiburg - München 1973
- KRAEPELIN, E.: Psychiatrie. 4. vollst.umgearb.Aufl. Abel, Leipzig 1893
- KRAEPELIN, E.: Der psychologische Versuch in der Psychiatrie. Psychol.Arbeiten 1. (Hrsg.: KRAEPELIN, E.), Leipzig 1896
- KRANZ, H.: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Thieme, Stuttgart 1967
- LAPIERRE, J.D.: Comparative study of trazodone and amitriptyline in retarded and agitated depression. Dr. Karl Thomae GmbH, Mitteilungen, Biberach 1978
- LEHMANN, E.: Probleme und Perspektiven der Anwendung pharmakopsychologischer Methodik in der pharmakopsychiatrischen Forschung. In: ERZIGKEIT, H. et al. (Hrsg.): Messung und Meßverfahren in der Psychopathologie. Vless, Vaterstetten 1979
- LEHRL, S.: Ein Hemmungstest zur Messung der zykllothymen Depression. In: WIECK, H.H. (Hrsg.): Klinische Psychopathometrie. Byk Gulden 1972

- LEHRL, S.: Kurzteste in der Psychopathometrie.
In: WIECK, H.H. (Ed.): Angewandte Psychopathometrie. Janssen, Düsseldorf 1973
- LEHRL, S.: Subjektives Zeitquant und Intelligenz.
Grundlagenstudie auf Kybernetik und Geisteswissenschaft 15 (1974), 91 - 96
- LEHRL, S.: Zur Abhängigkeit der psychopathometrischen Testkonstruktion und -analyse von neuropsychiatrischen Modellen. In: FISCHER, B. (Ed.): Erste Klausenbacher Gesprächsrunde. Frühgeriatrie. Diagnostische und therapeutische Aspekte. Caspella Riedel Pharma, Frankfurt 1979
- LEHRL, S., R. BAER, F.G. RÖTH: Ein Versuch verteilungs-unabhängiger Strukturanalysen bei der zyklischen Depression. Psychopathometrie 1 (1975), 40 - 56
- LEHRL, S., L. BLAHA, R. CLEMENS: Psychologische und psychopathologische Meßverfahren zur Prüfung von Tranquillantienwirkung. Neurol.Psychiat. 5 (1979), 523 - 526
- LEHRL, S., H.H. FUCHS: Manual zur Funktionspsychose-Skala-B. Vless, Vaterstetten 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ: Erlanger Depressions-Skala EDS. Vless, Vaterstetten 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ, R. STRAUB, B. STRAUB, W. KINZEL: Manual zum Leistungstest für endogene Depression. Vless, Vaterstetten 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ, G. NUSKO, G. BURCKHARD: Warum geben Selbstbeurteilungs-Verfahren schwere Depressionen falsch wieder? Therap.Umschau 34 (1977), 687

- LEHRL, S., A. GALLWITZ, H. ERZIGKEIT, L. BLAHA: Wann liefern Selbstbeurteilungsskalen ein falsches Bild vom Therapieverlauf endogener Depressionen? Therapiewoche 28 (1978), 4150 - 4159
- LEHRL, S., A. GALLWITZ: EDS: Die Erlanger Depressions-skala. Ärztl.Praxis 30 (1978), 313
- LEHRL, S., A. GALLWITZ: LtD-Leistungstest für endogene Depressionen. Ärztl. Praxis 30 (1978), 355
- LEHRL, S., J.V. GALSTER: Psychopathometrie und homogene Syndromdynamik. Schweizer Archiv f. Neurologie, Neurochirurgie u. Psychiatrie 118 (1976), 167 - 174
- LEHRL, S., W. KINZEL, G. KNAPP, H. SCHUBERT: Konzepte und Vorzüge von Kurztests in der Psychopathologie. Psychiatria clin. 8 (1975), 159 - 166
- LEHRL, S., B. STRAUB, R. STRAUB: Welche Leistungsvariablen messen die zyklotyme Depression? Psychopathometrie 2, 4 (1976), 196 - 205
- LEHRL, S., R. STRAUB, B. STRAUB: Ein Vergleich von Beurteilungsskalen u. Leistungsverfahren für die Schweregradmessung zyklotyper Depressionen. Pharmacopsychiat. 9 (1976), 347 - 356
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik - Tafeln. Hain, Meisenheim 1973
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Bd. I. Hain, Meisenheim 1973.
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Bd. II. Hain, Meisenheim 1978

- LIENERT, G.A., M.v.KEREKJATO: Möglichkeiten der ex-post-Klassifikation depressiver Symptome und Patienten mittels Faktoren- u. KFA. In: HIPPIUS, H., H. SELBACH (Eds.): Das depressive Syndrom. Urban & Schwarzenberg, München 1969
- LIENERT, G.A., M. LIMBOURG: Beurteilung der Wirkung von Behandlungsinterventionen in Zeitreihen-Untersuchungsplänen. Z.f.klin.Psych.Psychother. 25 (1977), 21 - 28
- LIENERT, G.A., Christine WOLFRUM: Die KFA X: Therapie-wirkungsbeurteilung mittels Prädiktions-KFA. Z.klin.Psychol.Psychother. 27 (1979)
- LIST, J.: Die Anwendung des Hemmungstestes nach LUTZ bei Patienten mit Funktionspsychose. Diss. Erlangen 1972
- MATUSSEK, N., W. GREIL: New Antidepressants. In: USDIN, E., I. FORREST (Eds.): Psychotherapeutic Drugs, Vol. II. Dekker, New York 1977
- NÄCKE, P.: Über den Wert der sogenannten "Kurven-Psychiatrie". Allgem.Z.Psychiat. 61 (1904), 280 - 295
- OTT, G.: Pharmakokinetische und psychopathometrische Verlaufsuntersuchungen zur Wirksamkeitsprüfung von Trazodone bei der Behandlung der endogenen Depression. Inauguraldissertation, Erlangen-Nürnberg, 1983
- PARIANTE, F.: Clinical Effect of Intravenous Trazodone Administration in Severe Depression. In: BAN, TH.A., B. SILVESTRI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974

- PETRILOWITSCH, N., K. HEINRICH: Zur klinischen Differenzierung endogen-depressiver Erkrankungen. Arch.Psychiat.Nerven-kr. 202 (1961), 371
- PICHOT, P.: Das Problem der quantitativen Bewertung von Depressionssymptomen. In: KIELHOLZ, P. (Ed.): Depressive Zustände. Huber, Bern 1972
- PICHOT, P., R. OLIVIER-MARTIN: Psychological Measurements in Psychopharmacology. In: BAN, TH.A., B. SILVESTRI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 7. Karger, Basel 1974
- POHLMEIER, H.: Selbstmord und Selbstmordverhütung. Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1978
- POHLMEIER, H.: Neue Wege antidepressiver Therapie. Theoretische Hintergründe der Entwicklung von Trazodon. Therapiewoche 30 (1980), 3050 - 3054
- PRESTEL, H., W. GANS, L. HORBACH: A Procedure for Comparing Groups of Time-Dependent Measurements. Meth.Inform. Med. 18 (1979), 84 - 88
- REVENSTORF, D.: Zeitreihenanalyse für klinische Daten. Beltz, Weinheim - Basel 1979
- RICKELS, K., R.W. DOWNING: Methodologische Aspekte bei der Prüfung von Antidepressiva. In: KIELHOLZ, P. (Ed.): Depressive Zustände. Huber, Bern 1972
- RÖTH, F.G.: Entwicklung einer Schmerzskala. In: WIECK, H.H. (Ed.): Angewandte Psychopathometrie. Janssen, Düsseldorf 1973
- SAARMA, J.: Trazodone - A Review of Literature. In: BAN, TH.A., B. SILVESTRI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 9. Karger, Basel 1974

SAARMA, J., G. MOROZOV, L. MEHLANE, M. SAARMA, A. AADAMSOO, M. LEPP, M. TARVE. Clinical and experimental studies on trazodone. New experimental and clinical data on trazodone. 3. Weltkongreß des ICPM, Rom, 16./20. Sept. 1975. Pozzi, Rom 1975

SACHS, L.: Angewandte Statistik. Springer, Berlin - New York - Heidelberg 1974

SIEGEL, S.: Non-parametric statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill, New York 1956

SILVESTRINI, B.: Introductory Remarks on the Profile of Trazodone and on its Position in the Treatment of Psychiátric Diseases. Referat eines Vortrages vom 11. C.I.N.P. Kongreß, Wien, 9.-14. Juli 1978. Dr. Karl Thomae GmbH, Mitteilungen, Biberach 1978

SOMMER, R.: Lehrbuch der psychopathologischen Untersuchungsmethoden. Urban & Schwarzenberg, Berlin - Wien 1899

SCHOLZ, H., I. DEMEL, R. HALLER, H. SCHUBERT, H. ZINGERLE, W. FLEISCHHACKER: Beurteilung der Depressionstiefe bei chronischen Alkoholikern. Neurol.Psychiat. 6 (1980), 317 - 319

SCHRAML, W.J., U. BAUMANN: Klinische Psychologie. II. Huber, Bern 1974

SCHULTE, W.: Nichttraurigseinkönnen im Kern melancholischen Erlebens. Nervenarzt 32 (1961), 314

STRAUB, R., B. STRAUB, S. LEHRL: Ein Kurztest zur Quantifizierung der zykllothymen Depression. Psychopathometrie 2, 3 (1976), 129 - 136

STRAUB, R., B. STRAUB, S. LEHRL: Zykllothyme Depression und Leistung. Psychiat.Neurol.med.Psychol. 28 (1976), 500 - 508

- WALDMANN, H.: Die Tagesschwankung in der Depression als rhythmisches Phänomen. Fortschr.Neurol. Psychiat. 40 (1972), 83 - 104
- WECHSLER, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Huber, Bern - Stuttgart 1964
- WIECK, H.H.: Aktuelle Fragen der klinischen Psychopathometrie. In: KRANZ, H. (Ed.): Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Thieme, Stuttgart 1967
- WIECK, H.H.: Klinische Psychopathometrie. Byk Gulden, Konstanz 1972
- WIECK, H.H.: Angewandte Psychopathometrie. Janssen Symposien, Bd. 8, Düsseldorf 1973
- WIECK, H.H.: Lehrbuch der Psychiatrie. Schattauer, Stuttgart - New York 1977
- WIECK, H.H.: Gegenwärtiger Stand der Forschung auf psychopathometrischem Gebiet; Kurzer Überblick. Neurol. Psychiat. 5 (1979), 415 - 418
- WIECK, H.H., H. LUTZ: Ein Hemmungstest zur Quantifizierung der zylothymen Depression. Arzneimittelforsch. (Drug.Res.) 19 (1969), 886 - 889
- WIECK, H.H., K.-H. STÄCKER: Zur Dynamik des "amnestischen Durchgangs-Syndroms". Arch.Psychiat.Nervenkr. 205 (1964), 479 - 512
- WILCOXON, F., R. WILCOX: Some rapid approximate statistical procedures. Lederle Laboratories, Pearl River - New York 1964
- WINER, B.J.: Statistical Principles in Experimental Design. McGraw-Hill, New York 1971

ZERSSEN, D.v.: Die Beschwerden-Liste als Test.

Therapiewoche 21, 25 (1971), 1908 - 1914

ZERSSEN, D.v.: Befindlichkeits-Skala. Beltz, Weinheim

1976

ZERSSEN, D.v., D.M.KOELLER, E.R. REY: Die Befindlichkeitsskala (BS) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneimittelforsch. 7 (1970), 915 - 918

ZERSSEN, D.v., F. STRIAN, D. SCHWARZ: Evaluation of Depressive States, Especially in Longitudinal Studies. In. PICHOT, P., R. OLIVIER-MARTIN (Eds.): Psychological Measurements in Psychopharmacology. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 7. Karger, Basel 1974

ZUNG, W.W.K.: A self-rating depression scale. Arch.gen. Psychiat. 12 (1965), 63 - 70

ZUNG, W.W.K.: The Measurement of Affects: Depression and Anxiety. In. PICHOT, P., R. OLIVIER-MARTIN (Eds.): Psychological Measurements in Psychopharmacology. Modern Problems in Pharmacopsychiatry. Vol. 7. Karger, Basel 1974

ANHANG

ANHANG 1

Tag 0

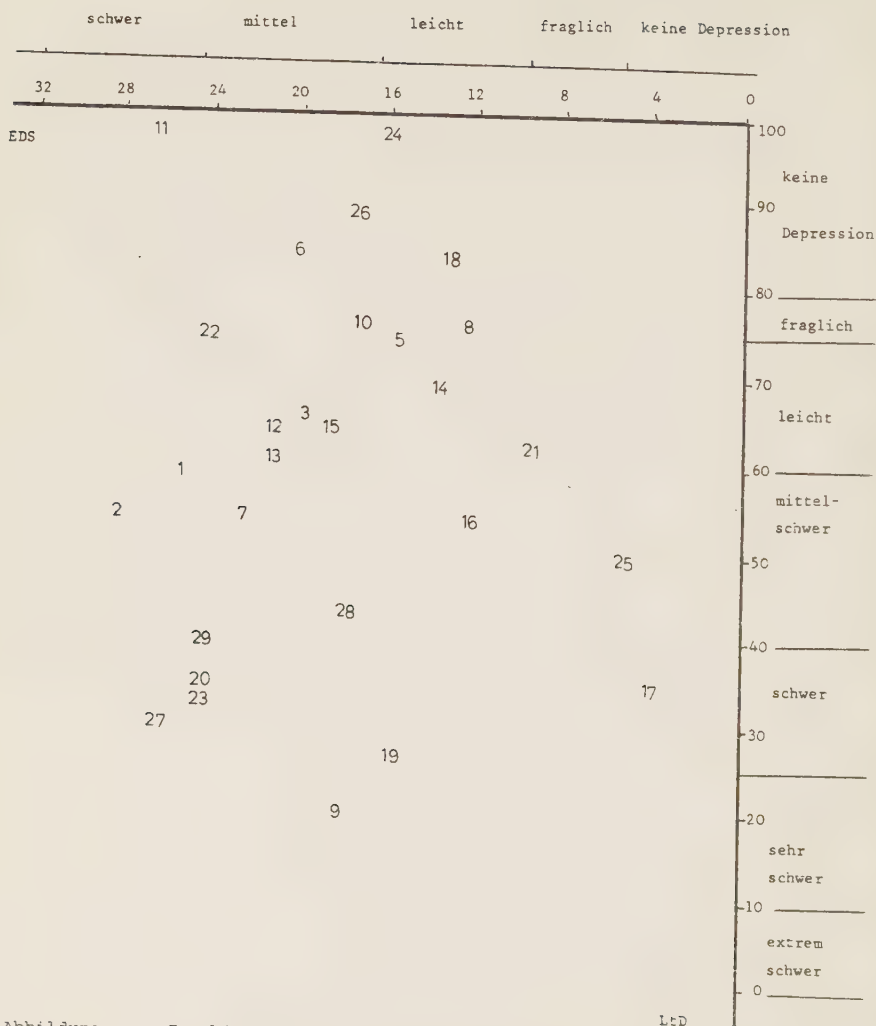


Abbildung : Graphische Darstellung der aus den individuellen Testwerten bestimmten Lage der Patienten in einem von LtD und EDS gebildeten System. Angegeben sind die Schweregrade und die Patienten-Kennziffern.

Tag 3

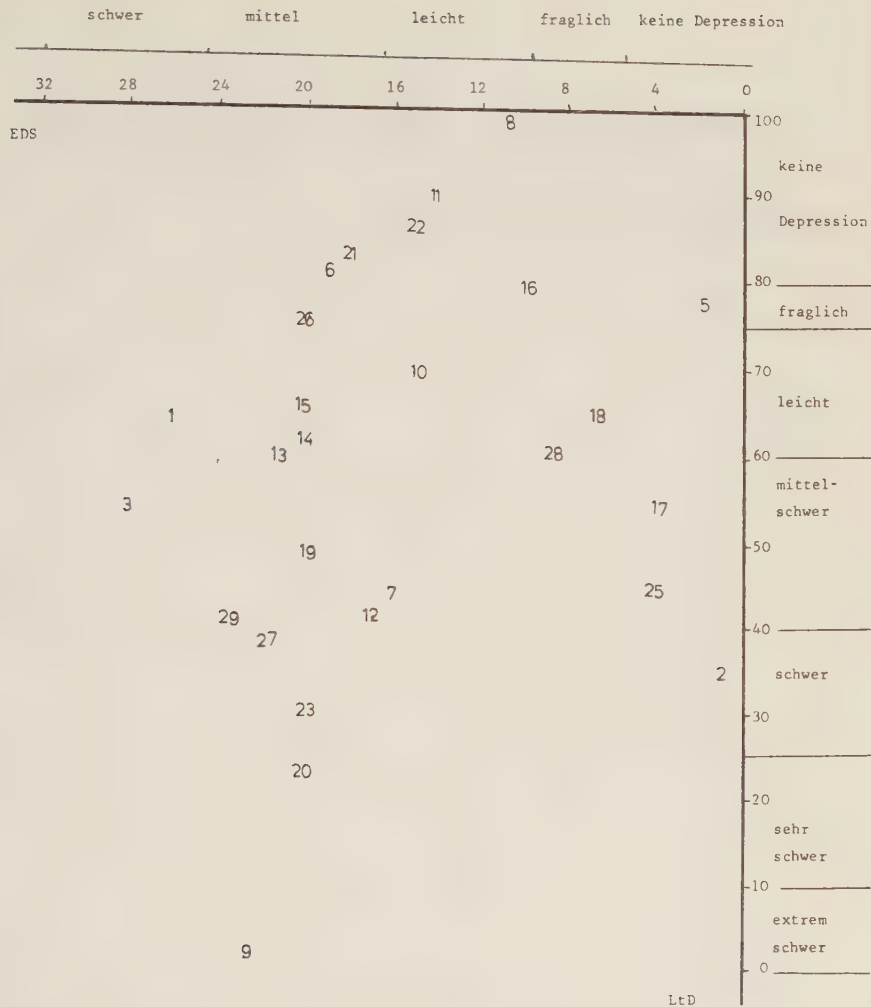


Abbildung : Lage der Patienten im System am Tag 3.

Tag 7

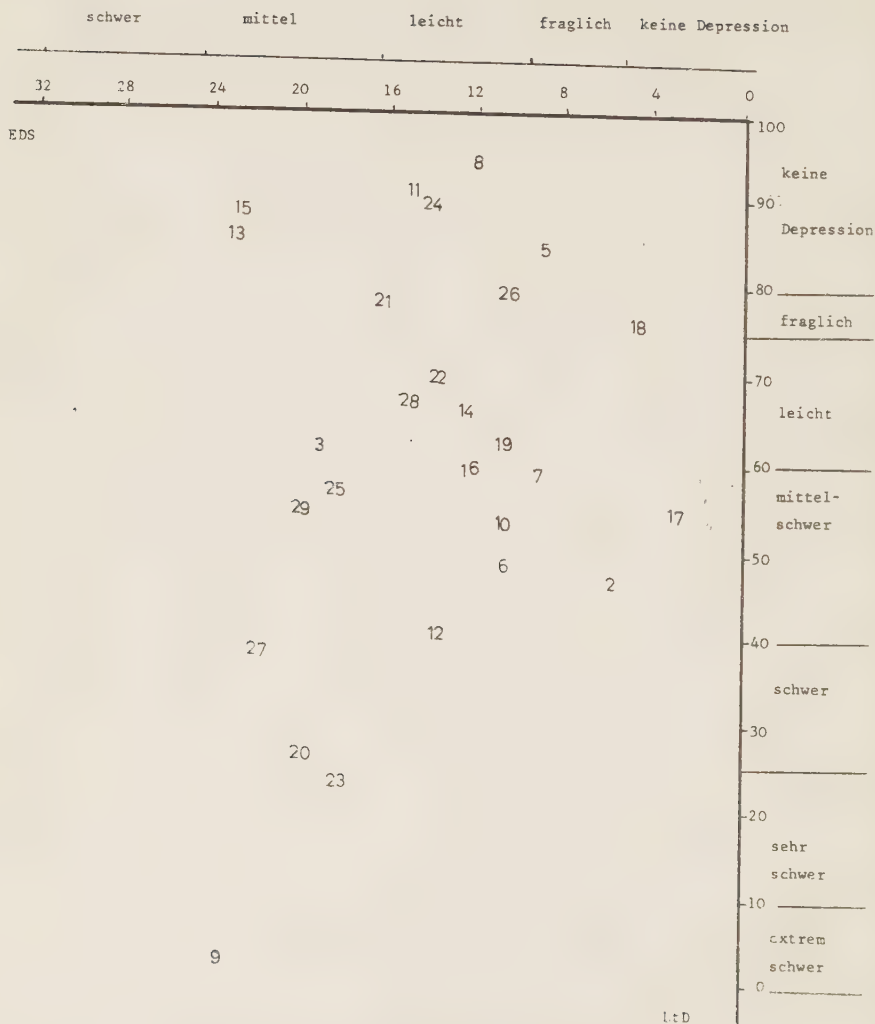


Abbildung : Lageverteilung der Patienten am Tag 7.

Tag 14

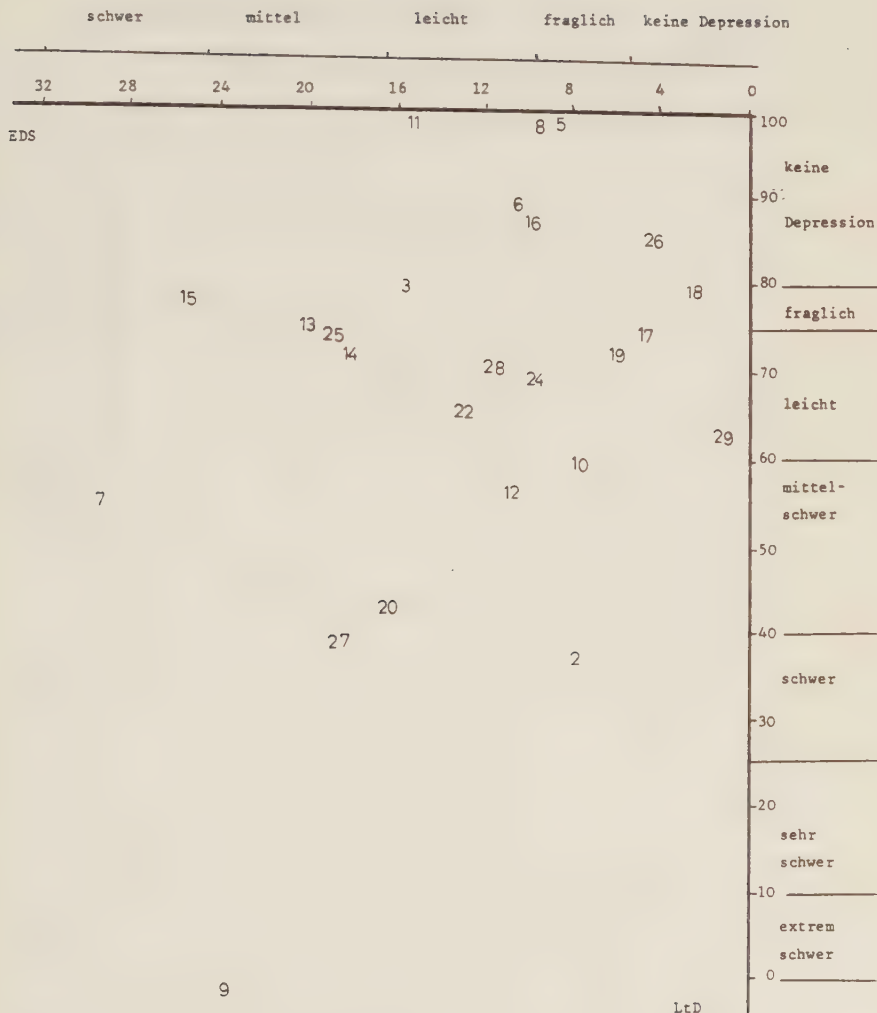


Abbildung : Lage der Patienten am Tag 14 der Behandlung.

Tag 21

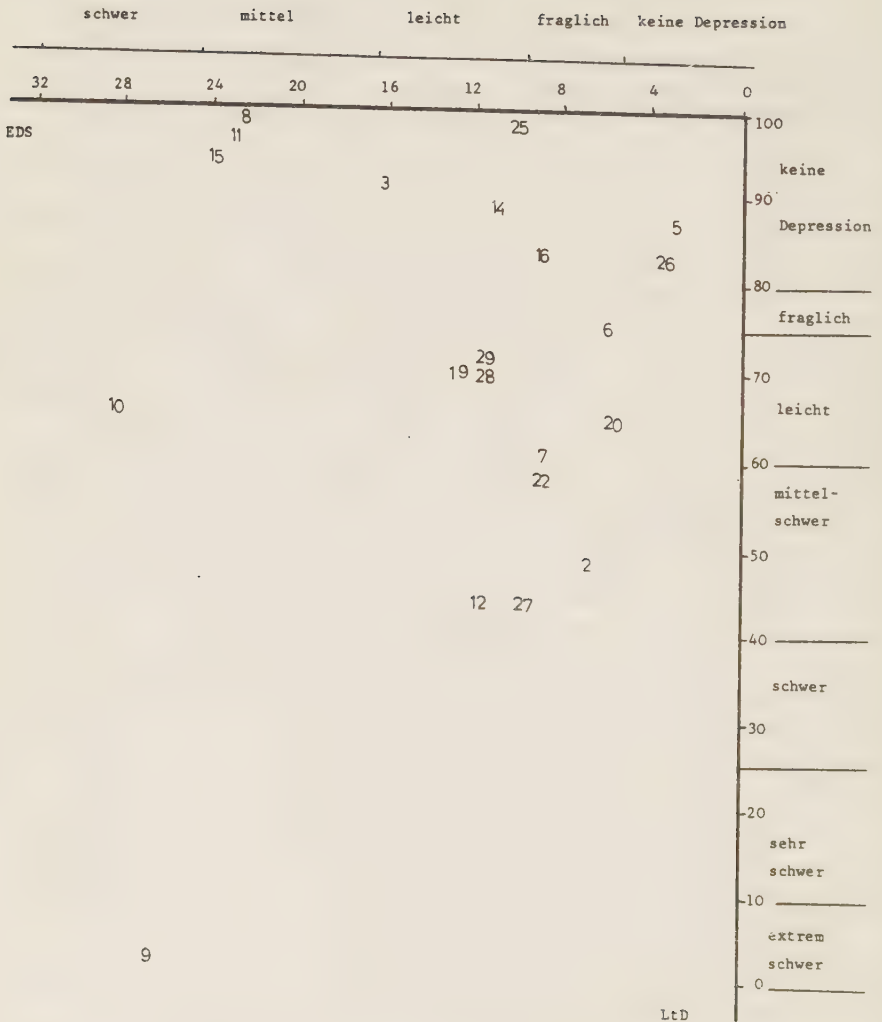


Abbildung : Lage der Patienten im System bei Abschluß der Studie (Tag 21).

ANHANG 2

KONFIGURATIONS-FREQUENZ-ANALYSEN DER TESTDATEN

I. HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALA

1. Folgedifferenzen-KFA

Da drei Meßpunkte (Tag 0, Tag 7, Tag 21) vorliegen, können nur zwei Differenzen gebildet werden.

O/7	7/21	B	E	χ^2
+	+	2	6.25	2.89
+	-	5	6.25	0.25
-	+	7	6.25	0.1
-	-	11	6.25	3.61
		25	$\chi^2 = 6.85^*$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;1} = 3.84$$

$$"- -": \chi^2 = 3.61 + 12.8 = 16.44^{**}$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	21	B	E	χ^2
+	+	+	8	3.4	6.2
+	+	-	2	"	0.6
+	-	+	2	"	0.6
+	-	-	4	3.4	0.1
-	+	+	2	"	0.6
-	+	-	1	"	1.7
-	-	+	2	"	0.6
-	-	-	6	3.4	2.0
			27	$\chi^2 = 12.4^*$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;4} = 9.49$$

$$"+ + +": \chi^2 = 6.2 + 13.01 = 19.2^{***}$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- - -": \chi^2 = 2.0 + 7.5 = 9.5^*$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,01;1} = 6.64$$

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

O/7	O/21	B	E	χ^2
+	+	3	6.75	2.08
+	-	4	6.75	1.12
-	+	2	6.75	3.34
-	-	18	6.75	18.75

$$27 \quad \chi^2 = 25.29^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,05;1} = 3.84$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- -": \chi^2 = 18.75 + 9.28 = 28.03^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

II. BS/BS' nach v. ZERSEN

1. Folgedifferenzen-KFA

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	0	1.69	1.69
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	2	"	0.06
+	+	-	-	0	"	1.69
+	-	+	+	2	"	0.06
+	-	+	-	3	"	1.02
+	-	-	+	1	"	0.28
+	-	-	-	6	1.69	10.99
-	+	+	+	1	"	0.28
-	+	+	-	2	"	0.06
-	+	-	+	3	"	1.02
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	2	"	0.06
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	1	"	0.28
-	-	-	-	1	1.69	0.28

$$27 \quad \chi^2 = 19.80^*$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$"+ - - -": \chi^2 = 10.99 + 10.79 = 21.78^{**}$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	6	1.69	10.99
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	0	"	1.69
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	2	"	0.06
+	-	+	-	2	"	0.06
+	-	-	+	1	"	0.28
+	-	-	-	0	1.69	1.69
-	+	+	+	5	"	6.48
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	0	"	1.69
-	-	-	+	0	"	1.69
-	-	-	-	9	1.69	31.62

$$27 \quad \chi^2 = 63.57^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"+ + + +": \chi^2 = 10.99 + 0.89 = 11.88^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- + + +": \chi^2 = 6.48 + 39.74 = 46.22^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- - - -": \chi^2 = 31.62 + 1.7 = 33.34^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

o/3	o/7	o/4	o/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	1	1,69	0.28
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	1	"	0.28
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	0	"	1.69
+	-	+	-	2	"	0.06
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	6	1,69	10.99
-	+	+	+	2	"	0.06
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	2	"	0.06
-	-	+	-	1	"	0.28
-	-	-	+	2	"	0.06
-	-	-	-	7	1,69	16.68
				27	$\chi^2=36.35^{**}$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"+ - - -": \chi^2 = 10.99 + 0,0 = 10.99^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- - - -": \chi^2 = 16.68 + 1.27 = 17.95^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

III. ANGST-AGGRESSIONS-SKALA

1. Folgedifferenzen-KFA

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	1	1.69	0.28
+	+	+	-	0	"	1.69
+	+	-	+	1	"	0.28
+	+	-	-	2	"	0.06
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	0	"	1.69
+	-	-	+	6	"	10.99
+	-	-	-	1	1.69	0.28
-	+	+	+	2	"	0.06
-	+	+	-	2	"	0.06
-	+	-	+	2	"	0.06
-	+	-	-	2	"	0.06
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	2	"	0.06
-	-	-	-	3	1.69	1.02

27

$\chi^2=19.16$ n.s.

krit. $\chi^2_{0,05;11} = 19.7$

"+ - - +": $\chi^2 = 10.99 + 11.64 = 22.63$ ■■

krit. $\chi^2_{0,001;1} = 10.8$

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	6	1.69	10.99
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	1	"	0.28
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	2	"	0.06
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	3	1.69	1.02
-	+	+	+	0	"	1.69
-	+	+	-	1	"	0.28
-	+	-	+	2	"	0.06
-	+	-	-	0	"	1.69
-	-	+	+	2	"	0.06
-	-	+	-	1	"	0.28
-	-	-	+	0	"	1.69
-	-	-	-	6	1.69	10.99
				27	$\chi^2 = 31.62$	**

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"+ + + +": \chi^2 = 10.99 + 0.88 = 11.86^{**}$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- - - -": \chi^2 = 10.99 + 0.88 = 11.86^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

O/3	O/7	O/14	O/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	3	1.69	1.02
+	+	+	-	2	"	0.06
+	+	-	+	3	"	1.02
+	+	-	-	2	"	0.06
+	-	+	+	0	"	1.69
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	1	1.69	0.28
-	+	+	+	1	"	0.28
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	2	"	0.06
-	-	+	+	1	"	0.28
-	-	+	-	0	"	1.69
-	-	-	+	1	"	0.28
-	-	-	-	10	1.69	40.86
				27	$\chi^2=52.93$ **	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"- - -": \chi^2 = 40.86 + 6.96 = 47.8^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

IV. SKALA FÜR ALLGEMEINE SOMATISCHE MISS-
EMPFINDUNGEN

1. Folgedifferenzen-KFA

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	3	1.69	1.02
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	1	"	0.28
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	0	"	1.69
+	-	-	+	1	"	0.28
+	-	-	-	1	1.69	0.28
-	+	+	+	0	"	1.69
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	3	"	1.02
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	2	"	0.06
-	-	-	+	0	"	1.69
-	-	-	-	13	1.69	75.69
				27	$\chi^2 = 89.61^{**}$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"- - -": \chi^2 = 75.69 + 5.15 = 80.84^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	7	1.63	17.69
+	+	+	-	1	"	0.24
+	+	-	+	1	"	0.24
+	+	-	-	1	"	0.24
+	-	+	+	2	"	0.08
+	-	+	-	1	"	0.24
+	-	-	+	1	"	0.24
+	-	-	-	0	1.63	1.63
-	+	+	+	1	"	0.24
-	+	+	-	0	"	1.63
-	+	-	+	0	"	1.63
-	+	-	-	2	"	0.08
-	-	+	+	0	"	1.63
-	-	+	-	0	"	1.63
-	-	-	+	1	"	0.24
-	-	-	-	8	1.63	24.89
				26	$\chi^2 = 52.57$	**

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"+ + + +": \chi^2 = 17.69 + 4.44 = 22.14^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"- - - -": \chi^2 = 24.89 + 0.43 = 25.31^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

O/3	O/7	O/14	O/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	3	1.69	1.02
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	0	"	1.69
+	+	-	-	2	"	0.06
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	1	"	0.28
+	-	-	-	1	1.69	0.28
-	+	+	+	0	"	1.69
-	+	+	-	0	"	1.69
-	+	-	+	0	"	1.69
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	3	"	1.02
-	-	-	+	0	"	1.69
-	-	-	-	13	1.69	75.69
				27	$\chi^2 = 89.61^{**}$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$\text{"- - - r": } \chi^2 = 75.69 + 5.15 = 80.84^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

V. SKALA FÜR VEGETATIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN

1. Folgedifferenzen-KFA

O/3	3/7	7/14	14/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	1	1,43	0.13
+	+	+	-	1	"	0.13
+	+	-	+	0	"	1.43
+	+	-	-	0	"	1.43
+	-	+	+	0	"	1.43
+	-	+	-	2	"	0.23
+	-	-	+	4	1.43	4.61
+	-	-	-	3	"	1.72
-	+	+	+	1	"	0.13
-	+	+	-	1	"	0.13
-	+	-	+	1	"	0.13
-	+	-	-	2	"	0.23
-	-	+	+	1	"	0.13
-	-	+	-	1	"	0.13
-	-	-	+	2	"	0.23
-	-	-	-	3	1.43	1.72
				23	$\chi^2=13.94$ n.s.	

$$"+ - - +": \chi^2 = 4.61 + 6.84 = 11.45^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

2. Mediandifferenzen-KFA

O	7	14	21	B	E	χ^2
+	+	+	+	5	1.69	6.48
+	+	+	-	1	"	0.28
+	+	-	+	1	"	0.28
+	+	-	-	1	"	0.28
+	-	+	+	1	"	0.28
+	-	+	-	1	"	0.28
+	-	-	+	0	"	1.69
+	-	-	-	3	1.69	1.02
-	+	+	+	1	"	0.28
-	+	+	-	1	"	0.28
-	+	-	+	2	"	0.06
-	+	-	-	1	"	0.28
-	-	+	+	0	"	1.69
-	-	+	-	3	"	1.02
-	-	-	+	2	"	0.06
-	-	-	-	4	1.69	3.16
				27	$\chi^2=17.42$ n.s.	

$$"+ + + +": \chi^2 = 6.48 + 8.13 = 14.67^{**} \text{ krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

3. KFA der Differenzen zum Ausgangswert

O/3	O/7	O/14	O/21	B	E	χ^2
+	+	+	+	5	1.62	7.05
+	+	+	-	1	"	0.24
+	+	-	+	1	"	0.24
+	+	-	-	4	"	3.49
+	-	+	+	0	"	1.62
+	-	+	-	1	"	0.24
+	-	-	+	0	"	1.62
+	-	-	-	1	1.62	0.24
-	+	+	+	0	"	1.62
-	+	+	-	0	"	1.62
-	+	-	+	0	"	1.62
-	+	-	-	1	"	0.24
-	-	+	+	0	"	1.62
-	-	+	-	0	"	1.62
-	-	-	+	1	"	0.24
-	-	-	-	11	1.62	54.31
				26	$\chi^2 = 77.63^{**}$	

$$\text{krit. } \chi^2_{0,05;11} = 19.7$$

$$\text{krit. } \chi^2_{0,001;11} = 31.3$$

$$"- - - -": \chi^2 = 54.31 + 0.03 = 54.34^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

$$"+ + + +": \chi^2 = 7.05 + 88.14 = 95.19^{**} \quad \text{krit. } \chi^2_{0,001;1} = 10.8$$

ANHANG 3

PRÜFUNG DES UNTERSCHIEDS UNABHÄNGIGER VARIABLEN BEI DEN PATIENTEN-GRUPPEN I und II

Gruppe I: Patienten mit Verlaufstyp "- +" ("+"-" im LtD)

Gruppe II: Patienten mit anderen Verlaufstypen

T H O M E F A N

WAAGRECHT : Geschlecht (1=männlich/2=weiblich)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	1	2	1
1	5	9	14	
	30,71 %	44,29 %	100,00 %	
2	6	9	15	
	11,00 %	60,00 %	100,00 %	
3	11	18	29	
	37,71 %	62,07 %	100,00 %	

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 0

CHI**2 = 0,06 BEI 1 FREIHEITSGRADEN (P= 0,807)

KORR. CONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0,06

T H O M B R A N

Angst (psychisch)

WAAGRECHT : Hand-Item 10

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3
1	7	2	11
	63,64 %	18,18 %	18,18 %
2	7	5	13
	53,85 %	38,46 %	7,69 %
3	14	7	3
	58,33 %	29,17 %	12,50 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 5

CHI**2 = 1,16 BEI 2 FREIHEITSD. GR. = 0,54

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT C = 0,14

T H O M B R A N

Angst (somatisch)

WAAGRECHT : Hand-Item 11

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2
1	10	12
	83,33 %	16,67 %
2	12	14
	85,71 %	14,29 %
3	22	26
	81,82 %	18,18 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE:

CHI**2 = 0,03 BEI 1 FREIHEITSD. GR. = 0,01

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT C = 0,01

T H O M B R A N

WAAGRECHT : aditient (1=leicht/2=mittel/3=schwer)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3	
1	3	3	1	7
	42.86 %	42.86 %	14.29 %	100.00 %
2	3	3	1	7
	42.86 %	42.86 %	14.29 %	100.00 %
	6	6	2	14
	42.86 %	42.86 %	14.29 %	100.00 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 15

CHI**2 = 0.00 BEI 2 FREIHEITSGRADEN (P= 1.000)

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0.00

T H O M B R A N

WAAGRECHT : beheimt (1=leicht/2=mittel/3=schwer)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3	
1	6	6	1	13
	46.15 %	46.15 %	7.69 %	100.00 %
2	5	5	3	13
	38.46 %	38.46 %	23.08 %	100.00 %
	11	11	4	26
	42.31 %	42.31 %	15.38 %	100.00 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 3

CHI**2 = 1.18 BEI 2 FREIHEITSGRADEN (P= 0.559)

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0.29

T H O M B R A N

WAAGRECHT : somatisch (1=le, 2=mittel, 3=schwer)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3
1	5	7	1
	38.46 %	53.85 %	7.69 %
2	5	7	2
	35.71 %	50.00 %	14.29 %
3	10	14	2
	37.04 %	51.85 %	11.11 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 1

CHI*2 = 0.40 8df 2 FREIHEITSDREIEN 0.5263

KORR. CONTINGENZKOEFFIZIENT CL = 0.01

T H O M B R A N

WAAGRECHT : somatisch (1=le, 2=mittel, 3=schwer)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3
1	5	7	1
	41.82 %	58.13 %	0.0 %
2	7	3	2
	58.33 %	25.00 %	16.67 %
3	10	10	2
	50.00 %	41.67 %	8.33 %

ANZAHL FEHLENDER WERTE: 5

CHI*2 = 3.93 8df 1 FREIHEITSDREIEN 0.047

KORR. CONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0.01

T H O M B R A N

WAAGRECHT : AL (1=gut 2=ausreichend/3=reduziert/4=kachektisch)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3	4
1	12	1	1	14
	85,71 %	7,14 %	7,14 %	100,00 %
2	12	2	1	15
	80,00 %	13,33 %	6,67 %	100,00 %
	24	3	2	29
	82,76 %	10,34 %	6,90 %	100,00 %

ANZAHL FEHLENDE WERTE: 0

CHI**2 = 0,30 BEI 2 FREIHEITSGRADEN (P= 0,862)

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0,14

T H O M B R A N

WAAGRECHT : EZ (1=normal/2=adipoes/3=reduziert)

SENKRECHT : Gruppierung

CODE	1	2	3	4
1	8	5	1	14
	57,14 %	35,71 %	7,14 %	100,00 %
2	7	8	0	15
	46,67 %	53,33 %	0,00 %	100,00 %
	15	13	1	29
	51,72 %	44,83 %	3,45 %	100,00 %

ANZAHL FEHLENDE WERTE: 0

CHI**2 = 1,73 BEI 2 FREIHEITSGRADEN (P= 0,575)

KORR. KONTINGENZKOEFFIZIENT CC = 0,34

Buchstabennachsprechen:

	Umfang
B K F S W I	
P L D O R F T I	
D M C X E F M R B T	
V A T N B L C X F H L D	
S Q A P X O K G F P M L Z R	
H N E B M X U D J B K V S W B Q	
K F X T P M R V G L Q B N F S X D R	

Zahlennachsprechen:

	Umfang
3 1 8 6 2 5	
5 2 9 4 3 7 2 8	
4 1 6 3 5 2 7 1 4 8	
1 9 3 5 2 7 9 2 5 1 4 6	
3 8 6 1 5 2 9 7 4 8 3 1 9 5	
4 7 5 8 6 9 1 3 6 2 7 5 8 3 9 1	
3 7 2 9 6 1 5 8 3 8 2 5 9 7 3 6 1 4	

Leistungstest für Endogene Depressionen (LtD)



TESTFORM C

____ te Testung

Name: _____ Geburtsdatum: _____ Datum: _____

Beruf: _____ Alter: _____ Uhrzeit: _____

Diagnose: _____ Intelligenzquotient: _____

Bemerkungen: _____

SUBTESTS				Rohpunkte	Wert- punkte *					
I	Gegenstände benennen I (max. 30 sec) (GN I)			sec						
II	Gegenstände unmittelbar reproduzieren I (max. 90 sec) (GU I)			sec						
	Genannte bitte ankreuzen	<table border="1"> <tr> <td>Schere</td> <td>Blatt</td> <td>Krawatte</td> </tr> <tr> <td>Auge</td> <td>Henne</td> <td>Sage</td> </tr> </table>	Schere	Blatt	Krawatte	Auge	Henne	Sage	Zeit nach der 5. Nennung stoppen	
Schere	Blatt	Krawatte								
Auge	Henne	Sage								
III	Zahlen ordnen (max. 120 sec) (ZO)			sec						
IV	Gegenstände benennen II (max. 30 sec) (GN II)			sec						
	Summe der Zeiten von GN I + GN II			sec						
V	Gegenstände unmittelbar reproduzieren II (max. 90 sec) (GU II)			sec						
	Genannte bitte ankreuzen	<table border="1"> <tr> <td>Birne</td> <td>Schiff</td> <td>Stuhl</td> </tr> <tr> <td>Kanne</td> <td>Zigarette</td> <td>Hase</td> </tr> </table>	Birne	Schiff	Stuhl	Kanne	Zigarette	Hase	Zeit nach der 5. Nennung stoppen	
Birne	Schiff	Stuhl								
Kanne	Zigarette	Hase								
Summe der Zeiten von GU I + GU II				sec						
VI	Vierecke zählen (max. 120 sec) (SZ)			sec						
VII	L für M und M für L lesen (max. 120 sec) (LM)			sec						
Gesamtpunkte										

* siehe Normentabelle im Manual

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Beruf:
Schulbildung:

Diagnose:

[illegible][illegible][illegible]

Bf-S

Bf _____

Inst _____ Stat _____ Datum _____ Wt _____

I-Nr _____ ICD-Nr _____ Uhrzeit _____ / _____ Tz _____

V - IQ _____

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name _____ Mädchenname _____

Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre

Beruf _____ Geschlecht m/w

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“.

Ich fühle mich jetzt:

		eher		eher	weder-noch
1.	frisch		matt		
2.	teilnahmslos		teilnahmsvoll		
3.	froh		schwermütig		
4.	erfolgreich		erfolglos		
5.	gereizt		friedlich		
6.	entschlußlos		entschlußfreudig		
7.	lustig		weinerlich		
8.	gutgelaunt		verstimmt		
9.	appetitlos		appetitfreudig		
10.	gesellig		zurückgezogen		
11.	minderwertig		vollwertig		
12.	entspannt		gespannt		
13.	glücklich		unglücklich		
14.	scheu		zugänglich		
15.	sündig		rein		
16.	sicher		bedroht		
17.	verlassen		umsorgt		
18.	ausgewogen		innerlich getrieben		
19.	selbstsicher		unsicher		
20.	elend		wohl		
21.	beweglich		starr		
22.	müde		ausgeruht		
23.	zögernd		bestimmt		
24.	ruhig		unruhig		
25.	schwunglos		schwungvoll		
26.	nutzlos		unentbehrlich		
27.	schwerfällig		lebhaft		
28.	überlegen		unterlegen		

Bf-S'

Bf'

Inst _____ Stat _____ Datum _____ Wt _____
 ↓Nr _____ ICD-Nr _____ Uhrzeit _____ / _____ Tz _____
 V - IQ _____

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m/w _____

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

		eher		eher	weder-noch
1.	aufgeschlossen		gehemmt		
2.	guter Dinge		trübsinnig		
3.	antriebslos		betriebsam		
4.	anfällig		robust		
5.	zielstrebig		ziellos		
6.	ernst		heiter		
7.	einfallsarm		einfallsreich		
8.	empfindlich		unempfindlich		
9.	pessimistisch		optimistisch		
10.	sorglos		grüblerisch		
11.	zerschlagen		munter		
12.	liebesfähig		liebesunfähig		
13.	schuldig		unschuldig		
14.	erschöpft		erholt		
15.	lebensmüde		lebenslustig		
16.	gut		böse		
17.	fröhlich		traurig		
18.	geliebt		ungeliebt		
19.	träge		aktiv		
20.	verschlossen		zugewandt		
21.	lebendig		leblo		
22.	temperamentvoll		lahm		
23.	aufmerksam		zerstreut		
24.	verzweifelt		hoffnungsvoll		
25.	zufrieden		unzufrieden		
26.	ängstlich		draufgängerisch		
27.	kraftvoll		kraftlos		
28.	ausgeglichen		rastlos		

Syndromspezifische Selbsteinschätzungs- Skalen

Patienten-Nr. _____

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

bitte wenden

EDS

Schätzen Sie bitte Ihr Befinden ein. Setzen Sie hinter jeder der folgenden Feststellungen ein Kreuz in die Spalte, die Ihr Befinden am besten kennzeichnet.

Ein Kreuz in der Spalte „stimmt genau“ bedeutet **k l a r e** Zustimmung zur links stehenden Feststellung. Nicht so klare Zustimmungen trägt man unter „fast richtig“ oder „nur halb richtig“ ein. Bei leichter Ablehnung der Feststellung wird „stimmt kaum“ angekreuzt und bei **k l a r e r** Ablehnung „ganz falsch“.

Faktor		stimmt genau	fast richtig	nur halb richtig	stimmt kaum	ganz falsch
	Ich möchte lustig sein Übungsbeispiel	-	-	-	-	-
I	Ich glaube, ich kann nichts leisten	4	3	2	1	0
I	Ich möchte weinen	4	3	2	1	0
II	Ich möchte etwas unternehmen	0	1	2	3	4
I	Ich bin traurig	4	3	2	1	0
II	Ich möchte mir etwas antun	4	3	2	1	0
I	Ich fühle mich nicht wohl	4	3	2	1	0
II	Ich mag mich selbst nicht mehr	4	3	2	1	0
II	Ich kann mich nicht entscheiden	4	3	2	1	0

	Gesamt	Faktor I	Faktor II
Punkte	(ohne Item 1)		

Wir möchten Sie hier über Ihr Befinden im Tagesverlauf befragen:

Besonders morgens geht es mir schlechter als abends Ja Nein

Besonders abends geht es mir schlechter als morgens Ja Nein

Mein Befinden bleibt im Verlauf des Tages gleich Ja Nein

Mein Befinden schwankt mehrmals während des Tages Ja Nein

SVF

Bitte geben Sie an, welche Beschwerden Sie haben:

	sehr	ziemlich	mittel	wenig	nicht
Ich schlafe unruhig	4	3	2	1	0
Schlaf erfrischt mich	0	1	2	3	4
Mein Mund ist trocken	4	3	2	1	0
Ich esse gerne	0	1	2	3	4
Mein Gewicht nimmt ab	4	3	2	1	0
Ich habe Verstopfung	4	3	2	1	0
Ich habe Herzklopfen oder Herzjagen	4	3	2	1	0
Ich schwitze, auch wenn ich nichts tue	4	3	2	1	0
Mir kommen oft die Tränen	4	3	2	1	0

Punkte:

bitte wenden

SasM

Geben Sie bitte an, wie Ihnen zumute ist:

Ich fühle mich matt

Ein Druck lastet auf mir

Ich bin wie zugeschnürt

Ich bin unruhig

Ich fühle mich eingeengt

Ich fühle mich zerschlagen

sehr	ziemlich	mittel	wenig	nicht
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0

Punkte:

SKS

Meine Schmerzen sind:

Stark

Stechend

Blitzartig durchzuckend

Ziehend

Spitz

Schwer

Hartnäckig

Überall vorhanden

Stumpf

AI →

OS

TS

sehr	ziemlich	mittel	wenig	entfällt
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0
4	3	2	1	0

Punkte:

(AI)

(OS)

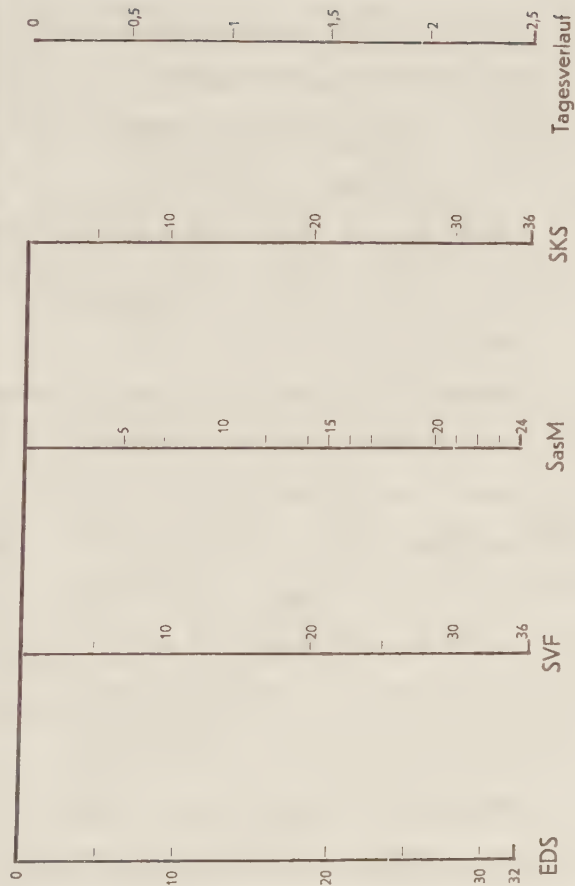
(TS)

(AI): allgemeine Schmerzintensität

(OS): Oberflächenschmerz

(TS): Tiefenschmerz

Syndromspezifische Skalen: Profildarstellung der Rohpunkte



Name: Datum:
 Alter: Geschlecht: IO:
 Diagnose: Bemerkungen:

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. sizioł – salzahl – soził – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofelttrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kírse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz

Name _____ Punkte _____
 Beruf _____ Alter _____
 Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____
 Sonstiges _____

20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisches – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerähtet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

Patienten-Nr.

IV

8

N14 0618

HAMILTON - DEPRESSIONS - SKALA

Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)		7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten	
Keine	0	Keine Beeinträchtigung	0
Nur auf Befragen geäußert	1	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend.	1
Vom Patienten spontan geäußert	2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen.	2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	3	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.	3
2. Schuldgefühle		Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 ankreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.	
Keine	0	4	
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	1		
Schuldgefühle oder Grubeln über frühere Fehler und „Sünden“	2		
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn	3	8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)	
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen	4	Sprache und Denken normal	
3. Suizid		Geringe Verlangsamung bei der Exploration	
Keiner	0	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration	
Lebensüberdruß	1	Exploration schwierig	
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod	2	Ausgeprägter Stupor	
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	3	9. Erregung	
Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4)	4	Keine	
4. Einschlafstörung		Zappeligkeit	
Keine	0	Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	
G gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde)	1	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können	
Regelmäßige Einschlafstörung	2	Handrinnen, Nagelbeißen, Haareräufen, Lippenbeißen usw.	
5. Durchschlafstörung		10. Angst – psychisch	
Keine	0	Keine Schwierigkeit	
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	1	Subjektive Spannung und Reizbarkeit	
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlientleerung)	2	Sorgt sich um Nichtigkeiten	
6. Schlafstörungen am Morgen		Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert	
Keine	0	Angste werden spontan vorgebracht	
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	1	11. Angst – somatisch	
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	2	Körperliche Begleitsymptome der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Piliarskurre – Schwitzen	
		Keine	
		Geringe	
		Mäßige	
		Starke	
		Extreme (Patient ist handlungsunfähig)	

Patienten-Nr.

IV

9

N14 0618

HAMILTON - DEPRESSIONS - SKALA

12. Körperliche Symptome — gastrointestinale		17. Krankheitseinsicht	
keine	0	Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist	0
Appetitmangel, ist aber ohne Zuspätkommen Schwächegefühle im Abdomen	1	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	1
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	2	Leugnet Krankheit ab	2
13. Körperliche Symptome — allgemeine		18. Tagesschwankungen	
Keine	0	a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (2 keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.	
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf, Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit	1	Keine Tagesschwankungen	0
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen	2	Symptome schlimmer am Morgen	1
		Symptome schlimmer am Abend	2
14. Genitalsymptome wie etwa. Libidoverlust, Menstruations- störungen etc.		b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (2 keine) an.	
Keine	0	Keine	0
Geringe	1	Gering	1
Starke	2	Stark	2
15. Hypochondrie		19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa. Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen	
Keine	0	Keine	0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1	Gering	1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2	Mäßig	2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	3	Stark	3
Hypochondrische Wahnvorstellungen	4	Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	4
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)		20. Paranoide Symptome	
a. Aus Anamnese		Keine	0
Kein Gewichtsverlust	0	Mißtrauisch	1
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1	Beziehungsideen	2
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2	Beziehungs- und Verfolgungswahn	3
b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust			4
weniger als 0,5 kg/Woche	0	21. Zwangssymptome	
mehr als 0,5 kg/Woche	1	Keine	0
mehr als 1 kg/Woche	2	Gering	1
		Stark	2
			3
		Score	

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Datum Unterschrift

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.

Ich mache mir jetzt Sorgen, daß etwas schiefgehen könnte

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt aufgeregt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt zuversichtlich

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt wütend

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt unruhig

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt gut gelaunt

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt ängstlich

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich fühle mich jetzt innerlich angespannt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt gereizt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt verärgert

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich habe im Augenblick ein beklemmendes Gefühl

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt zappelig

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt zornig

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt bedrückt

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt nervös

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

DANKSAGUNGEN

Herrn Professor Dr. H.H. Wieck†
unter dessen Leitung die Arbeit
begonnen wurde,

Herrn Professor Dr. H. Daun,
unter dessen Leitung sie nach dem
Tode von Herrn Professor Wieck fort-
geführt werden konnte,

Herrn Dr. L. Blaha,
der die Arbeit betreute und wertvolle
Anregungen und Hilfen bei Durchführung
und Auswertung der Studie gab,

den Herren Drs. Brückmann, Lang, Münch
und Reichenbach,
die die Patienten der Studie betreuten,

den psychopathometrischen Assistentinnen
Frl. Daniel, Frl. Witzel und Frl. Wölfel
für die Mithilfe bei der Durchführung
und Auswertung der Tests,

den Schwestern und Pflegern der Stationen
N 41, P 14 und P 15,

sowie den an der Studie beteiligten
Patienten

möchte ich hiermit herzlich danken!

LEBENS LAUF

Claudia - Elisabeth Ott geb. Mayer

Am 8. Juni 1950 wurde ich als erstes Kind der Eheleute
Dr. med. Adalbert B. Mayer und seiner Frau Dr. med.
Elisabeth E. Mayer geb. Kottsieper in Düsseldorf geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Neuß/Rhein besuchte ich
ab 1960 das Mädchengymnasium Marienberg in Neuß und ab
1963 die Internatsschule Kloster Wald in Wald/Hohenzollern,
wo ich im Juni 1969 das Abitur ablegte.

Nach zwei Semestern studium generale an der Universität
München und Studium der Psychologie an der Universität
Regensburg Diplomprüfung im März 1977. Diplomarbeit über
das Thema: Experimentelle Untersuchung von objektiven
Korrelaten unterschiedlicher Entspannungstechniken.

Ab Sommersemester 1976 Studium der Humanmedizin an der
Universität Erlangen - Nürnberg. Ärztliche Vorprüfung im
März 1979, ärztliche Prüfung am 9.5.1983. Approbation am
18.5.1983.

Seit 15.6.1983 bin ich als Ärztin in der Facharztausbildung
an der Psychiatrischen Universitätsklinik Erlangen
beschäftigt.

